



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği
Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Aliye TOSUN

**ANKİLOZAN SPONDİLİT, OSTEOARTRİT, FİBROMİYALJİ
SENDROMU TANILI HASTALARDA VE KONTROLLERDE
MEVSİMSEL SERUM 25 HİDROKSİVİTAMİN D [25(OH)D]
DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ayten ÖZKAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hikmet KOÇYİĞİT

İZMİR – 2016

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği

ANKİLOZAN SPONDİLİT, OSTEOARTRİT, FİBROMİYALJİ
SENDROMU TANILI HASTALARDA VE KONTROLLERDE
MEVSİMSEL SERUM 25 HİDROKSİVİTAMİN D [25(OH)D]
DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ

TEZİ HAZIRLAYAN
Dr. Ayten ÖZKAN

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma tarafımızca incelenerek her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hikmet KOÇYİĞİT (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği İdari Sorumlusu)

Üye: Doç. Dr. Aliye TOSUN (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği Eğitim Sorumlusu)

Prof. Dr. Mehmet Ali MALAS

Dekan

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ayten ÖZKAN

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımlarıyla örnek aldığım, yaşamımın her alanında desteklerini hep yanımda hissettiğim değerli hocalarım; Sayın Uzm. Dr. Hatice Alev DEMİRBILEK GÜRGAN'a, Sayın Doç. Dr. Neşe ÖLMEZ SARIKAYA'ya, Sayın Uzm. Dr. Asuman ÖZŞEN MEMİŞ'e, bana anne şefkati ile yaklaşan klinik eğitim sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Aliye TOSUN'a, tezimin her aşamasında desteğini ve bilgi birikimini benden esirgemeyen, tez danışmanım ve klinik idari sorumlumuz Sayın Doç. Dr. Hikmet KOÇYİĞİT'e,

Asistanlığım süresince kısıtlı vakit ve yoğun iş temposuna rağmen tıbbi desteklerinin yanı sıra her konuda ilgi, güler yüz ve manevi desteklerini esirgemeyen başasistanlarımız Uzm. Dr. Korhan Barış BAYRAM'a, Doç. Dr. Bengi ÖZOĞUL ÖZ'e, Doç.Dr. Serpil BAL'a ve tezimin hazırlanmasında bana destek veren, bilgi ve tecrübesiyle beni yalnız bırakmayan Yrd. Doç. Dr. Ayhan AŞKIN'a, Doç. Dr. Ümit Seçil DEMİRDAL'a,

Asistanlığım boyunca eğitimime katkıda bulunan Uzm. Dr. Özlem YOLERİ AKYALI'ya, Uzm. Dr. Semra AKTUĞ ERGAN'a,

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kısa süre de olsa birlikte çalışmaktan keyif aldığım hocalarım, Dahiliye Kliniği Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Dilek SOYSAL'a, Radyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Orhan OYAR'a, Kafkas Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Nergiz Hüseyinoğlu'na, Kafkas Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Sadık Ardıç'a,

İhtisas sürem boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarım başta olmak üzere hemşire, fizyoterapist ve tüm klinik çalışanlarına,

Büyük emek ve fedakârlık göstererek bugünlere gelmemi sağlayan annem ve babama, varlıklarıyla bana güç veren, her zaman desteklerini yanımda hissettiğim canım kardeşlerim ve sevgili eşime;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayten ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	I
BEYAN.....	ii
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	Iiv
TABLOLAR DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	VII
EKLER DİZİNİ.....	VIII
1. GİRİŞ.....	ve
AMAÇ.....	Hata! Yer
işareti tanımlanmamış.	
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.VİTAMİN D VE METABOLİZMASI.....	2
2.2.ANKİLOZAN SPONDİLİT.....	12
2.3.OSTEOARTRİT.....	23
2.4.FİBROMİYALJİ SENDROMU.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	46
4. VERİLERİN ANALİZİ.....	50
5. BULGULAR.....	50
6. TARTIŞMA.....	71
7. SONUÇLAR.....	77
8. ÖZET.....	77
9. ABSTRACT.....	79
10.KAYNAKLAR.....	80
11.EKLER.....	96

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Olguların gruplara göre dağılımı

Tablo 2: Olguların gruplara göre cinsiyet oranları dağılımı

Tablo 3: Gruplara göre yaş ve VKİ değerleri ortalama dağılımı

Tablo 4: Olguların gruplara göre eğitim durumları dağılımı

Tablo 5: Olguların gruplara göre sigara kullanma oranları dağılımı

Tablo 6: Olguların gruplara göre alkol kullanma oranları dağılımı

Tablo 7: Olguların gruplara göre güneşlenme oranları dağılımı

Tablo 8: Olguların gruplara göre besinlerle kalsiyum alım oranları dağılımı

Tablo 9: Olguların gruplara göre kahve alışkanlıkları dağılımı

Tablo 10: Olgularda gruplara göre osteoporoz oranları

Tablo 11: Olgularda gruplara göre frajil kırık oranları

Tablo 12: Olgularda gruplara göre balık tüketim oranları

Tablo 13: Olgularda gruplara göre ek sistemik hastalık oranları

Tablo 14: Gruplara göre laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

Tablo 15: Gruplara göre yaz ve kış aylarındaki ortalama vitamin-D değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 16: Gruplara göre yaz ve kış VAS değerleri ortalama dağılımı

Tablo 17: Gruplara göre yaz ve kış hastalık global değerleri ortalama dağılımı

Tablo 18: Gruplara göre yaz ve kış doktor global değerleri ortalama dağılımı

Tablo 19: Gruplara göre yaz ve kış yorgunluk değerleri ortalama dağılımı

Tablo 20: AS grubu BASDAI, OA grubu WOMAC ve FMS grubu FEA yaz ve kış değerleri ortalama dağılımı

Tablo 21: FMS grubu olgularda yaz ve kış HDS oranları dağılımı

Tablo 22: AS grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu

Tablo 23: OA grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu

Tablo 24: FMS grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu

Tablo 25: Kontrol grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 1: D vitamini sentez ve metabolizması

Şekil 2: Aktif D vitamininin endokrin, otokrin ve parakrin fonksiyonları.

Şekil 3.a: Modifiye New York Kriterleri

Şekil 3.b: Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri

Şekil 3.c: Periferel SpA için ASAS sınıflama kriterleri

Şekil 4. FMS'de hassas noktalarının lokalizasyonu

Şekil 5. Vizüel Analog Skala

Grafik 1: Olguların gruplara göre dağılımı

Grafik 2. Gruplara göre yaz ve kış aylarındaki ortalama vitamin-D değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 3. AS hastalarında yaz ve kış ortalama BASDAI değerleri

Grafik 4. OA hastalarında yaz ve kış ortalama WOMAC değerleri

Grafik 5. FMS hastalarında yaz ve kış ortalama FEA değerleri

KISALTMALAR DİZİNİ

HLA: Human Lökosit Antijen

MHA: Major Histokompabiliti Antijen

TNF: Tümör Nekroz Faktör

IL: İnterlökin

ACR: Amerikan College of Rheumatology

CRP: C-Reaktif protein

ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı

VAS: Vizüel Analog Skala

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi

VAS: Visüel analog skala

OA: Osteoartrit

WOMAC : Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

FMS: Fibromiyalji Sendromu

YAI: Yaygın Ağrı İndeksi

SŞÖ: Semptom Şiddet Ölçeği

FIQ-FEA: Fibromiyalji Etki Anketi

HADS: Hastane Anksiyete Depresyon Skalası

25(OH)D: 25-hidroksikolekalsiferol

1-25(OH)2D: 1-25-hidroksikolekasiferol

PTH : Parathormon

Ca: Kalsiyum

P : Fosfor

VDR : Vitamin D reseptörü

IFN: İnterferon

Th : T helper

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni sitimüle edici faktör

DM: Diabetes mellitus

SLE: Sistemik lupus eritematozus

MS: Multiple skleroz

NSAID-SOAI: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç

TCR: T hücre reseptörleri

EKLER DİZİNİ

Ek 1: Fibromiyalji ACR 1990 Sınıflama Kriterleri

Ek 2: Fibromiyalji ACR 2010 Kriterleri

Ek 3: Fibromiyalji 2013 Alternatif Tanı Kriterleri

Ek 4: BASDAI Formu

Ek 5: WOMAC Değerlendirme Anketi

Ek 6: Fibromiyalji Etki Anketi

Ek 7: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS)

Ek 8: Kontrol Grubu Değerlendirme Formu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit spondiloartropati grubu hastalıkların prototipini oluşturan kronik, sistemik romatizmal bir hastalıktır. Erkeklerde kadınlardan 2- 3 kat fazla görülür. Beyazlardaki sıklığı %0,2- 1,4 oranındadır.

Osteoartrit sık görülen, sinovyal eklemleri etkileyen eklem hastalığıdır.. Amerikan Romatoloji Derneğinin (ACR) tanımlamasına göre kırıldak bütünlüğünü bozan ve bunun sonucunda komşu kemiklerde hasar oluşturan, eklemlerde semptomlara yol açan heterojen bir patolojidir. 30 yaşın altında %1, 65 yaşın üstündeki kişilerde ise %70- 80 sıklığında görülmektedir.

Fibromiyalji sendromu (FMS), yaygın ağrı ve spesifik anatomik noktalarda hassasiyet ile karakterize kronik bir hastalıktır. Genel popülasyonda prevalansı %2-12 arasındadır. Ağrı major semptom olmakla birlikte, yorgunluk, uyku problemleri, kognitif disfonksiyon, disestezi, anksiyete, depresyon ve baş ağrısı gibi semptomlar da sıklıkla eşlik etmektedir.

Bazı otörler vitamin D'nin özellikle Th1 aracılı otoimmün hastalıklarda kullanımının tedavide faydalı olduklarını ve multiple skleroz ve tip-1 diabet hastalarında koruyucu ilaç olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Mevcut literatürlerde tüm dünyada sık görülen, morbidite ve iş gücü kaybına neden olan, hastanın yaşam kalitesini azaltan hastalıklar olan ankilozan spondilit ve osteoartrit vakalarında mevsimsel serum 25 hidroksivitamin D düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar mevcutken (1), fibromiyalji sendromunda böyle bir çalışma mevcut değildir ve üç hastalık grubunda eş zamanlı yapılmış çalışma literatürde yoktur. Klasik bilgilerde ve yapılan araştırmalarda vitamin D 'nin immünsüpresif etkilerinden bahsedilmekle birlikte daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızın amaçları şu şekilde belirlenmiştir:

1- Ankilozan spondilit hastalarında yaz ve kış mevsimsel 25 hidroksivitamin D düzeylerini saptamak ve hastalık aktivesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve kontrol grubu ile karşılaştırmak.

2- Osteoartrit hastalarında 25 hidroksivitamin D'nin yaz ve kış değişimlerini saptamak ve hastalık aktivesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve kontrol grubu ile karşılaştırmak.

3- FMS tanıli hastalarında 25 hidroksivitamin D yaz ve kış değerlerini saptamak ve hastalık aktivesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve kontrol grubu ile karşılaştırmak.

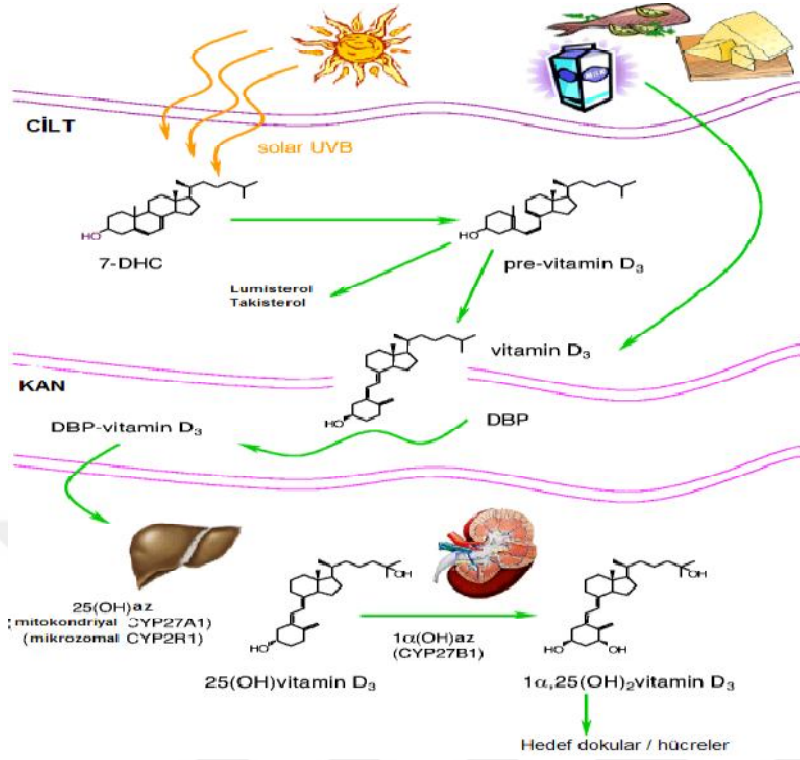
4-AS, OA ve FMS hastalarında D vitamini düzeylerinin hastalık aktivitesi üzerine olan etkilerini saptayarak gerekli durumlarda bu hastalara D vitamini replasman tedavisini planlamak.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. VİTAMİN D VE METABOLİZMASI

Bir ön hormon olan D vitamininin ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D2 bitkisel kaynaklı ergosterol şeklinde alınır ve ciltte toplanır. Güneşteki ultraviyole ışınları ile kalsiferole dönüşür. D vitamini bağlayan protein yardımı ile karaciğere gider. D vitamini bağlayan protein bütün D vitamini şekillerini bağlar, serbest D vitamini konsantrasyonu, proteine bağlı vitamin konsantrasyonundan daha düşüktür. Karaciğerde hidroksillenerek 25(OH) vitamin D2'ye ve böbrekte 1 α -hidroksilaz ile hidroksillenerek 1-25(OH) $_2$ vitamin D2'ye dönüşür.

Kolekalsiferol (vitamin D3) ise çok az miktarda besinlerden alınmakla birlikte genellikle vücutta sentez edilir. Cildin stratum granulozum tabakasında sentez edilip depolanan 5 α -kolestandan türeyen 7-dehidrokolesterolün ultraviyole ışınlarına maruz kalması ile oluşur. Karaciğerde 25(OH) vitamin D3'e dönüşür. 25(OH) vitamin D3 karaciğerde oluştuktan sonra vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak enterohepatik dolaşımı takiben, böbrekte bir kez daha 1 α -hidroksilaz ile metabolize edilerek D vitamininin bilinen en aktif metaboliti olan 1-25-dihidroksikolekalsiferol'e dönüştürülür (şekil 1).



Şekil 1. D vitamini sentez ve metabolizması (Mathieu, C. ve ark.nın “Vitamin D and diabetes” adlı makalesinden uyarlanmıştır(2)).

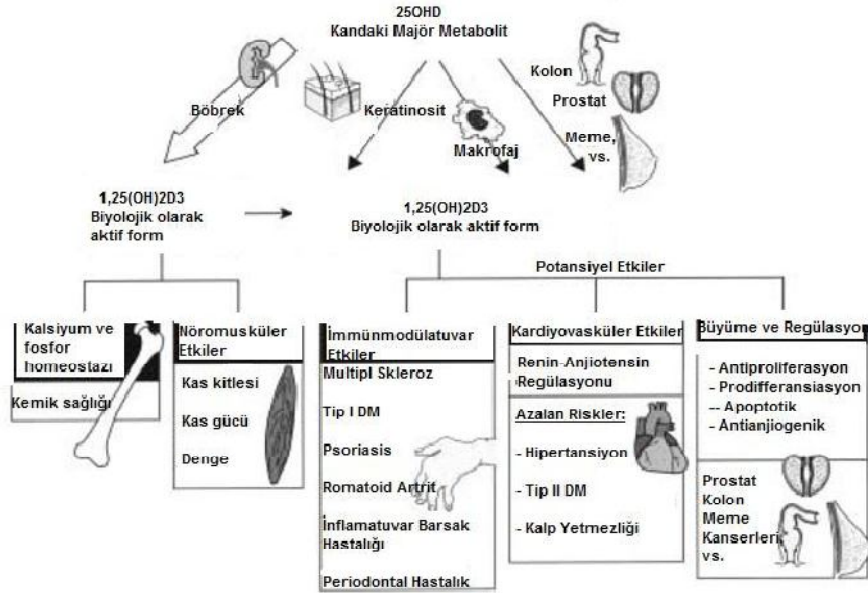
1-25(OH)₂ vitamin D'nin yarı ömrü 3-5 gündür. Vitamin D₃ ve D₂ benzer yolla metabolize olduklarından genel olarak D vitamini olarak isimlendirilebilir. Farklı bir mekanizma ile D vitamini ayrıca böbreklerde 1α-hidroksilaz ile hidroksillenebilir ve 1α-hidroksikolekalsiferol (alfakalsidol) oluşur ve karaciğerde 1-25(OH)₂ vitamin D şekline dönüşür.

1-25(OH)₂ vitamin D esas kalsiyotropik hormon olması ve kalsiyum absorpsiyonunda 25(OH) vitamin D'ye göre 100 kat fazla etkili olmasına rağmen yarı ömrü daha uzun olan ve kanda 1000 kat daha fazla bulunan 25(OH) vitamin D'nde fizyolojik kalsiyotropik etkinlikte önemli payı vardır. İnsan vücudunda bulunan D vitamini %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Besinler içinde D vitamini en fazla balıklar ve su ürünlerinde bulunur. Süt ve süt ürünleri kalsiyum açısından zengin olsa da D vitamin yönünden zengin değildir (3).

Normal serum 25(OH)D düzeyi 20-200 nmol/L (8-80 ng/mL) arasında değişir. Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri genellikle hem 25-hidroksivitamin D₂, hem de 25-

hidroksivitamin D3 düzeylerinin ikisini birden yansıtmaktadır. 25(OH) vitamin D, D vitamini bağlayan proteine en fazla affinite gösteren türev olduğundan kanda en fazla bulunan formdur. Serum 25(OH)D düzeyi güneş ışığına yoğun maruz kalan kişilerde 250 nmol/l'e (100 ng/ml) kadar çıkabilmektedir. Diyetle alım ve endojen vitamin D3 sentez artışı da düzeyini arttırır. Vitamin D alımı çok ise 1200 nmol/l (500 ng/ml)'nin üzeri düzeylere çıkabilir. Ağır karaciğer hastalığında düzeyi azalır (4).

Fenobarbital, fenitoin ve rifampisin sitokrom p-450 enzimlerinin ve 25 hidroksilazın işlevlerini değiştirerek 25(OH) vitamin D düzeyinde bir azalmaya neden olur (4).



Şekil 2. Aktif D vitamininin endokrin, otokrin ve parakrin fonksiyonları.

Serum 1-25(OH)2 vitamin D çocuklarda erişkinlere oranla daha yüksektir ve mevsimsel değişiklik göstermez. Hayatın ilk yılında ve adolesan büyüme döneminde yükselir. Serum 1-25(OH)2 vitamin D seviyesinin mevcut Ca, P ve PTH değerleri ile birlikte yorumlanması gerekir (5).

VİTAMİN D NİN FİZYOLOJİSİ

Vitamin D nin asıl fonksiyonu kalsiyum dengesini sağlamaktır, primer olarak kemik formasyonu ve rezorpsiyonu üzerinde etkilidir. Kalsiyum dengesi ayrıca vitamin D'nin paratiroid, böbrek ve intestinal dokular ile etkileşimi ile sürdürülür. Vitamin D hem oral olarak alınabilmekte hem de ultraviyole B ışınlarıyla deride endojen olarak üretilebilmektedir. Vitamin D₃'ün karaciğerde metabolize edilmesi ile oluşan 25 (OH) vitamin D dolaşımdaki esas vitamin D formudur ve hastalarda vitamin D düzeylerini belirlemede tek ölçümdür. Bununla birlikte 25 (OH) vitamin D aktif değildir ve böbrekte hidrksilasyona uğrayarak aktif form 1-25(OH)₂ vitamin D ye dönüşür.

1-25(OH)₂ vitamin D yağda eriyen bir hormondur ve ince barsaklarda vitamin D reseptörleri (VDR) ile etkileşerek intestinal lümeninden dolaşıma kalsiyum transportunu sağlayan epitelyal kalsiyum kanallarının, kalsiyum bağlayan proteinlerin ve çeşitli diğer proteinlerin ekspresyonunda artışa neden olur. 1-25(OH)₂ vitamin D ayrıca osteoblastların üzerindeki VDR'ler ile etkileşerek RANK (receptor activator of NF-kappa B) ligandının ekspresyonunu uyarır. Bunun sonucunda prekürsör osteoklastların, osteoklastlara dönüşümü kolaylaşır ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu ile kalsiyum dengesi sürdürülür. 1 α -hidrksilaz ayrıca aktive makrofajlar ve dentritik hücrelerde eksprese edilir. Fakat renal hücrelerin tersine antijen sunan hücrelerde enzim, PTH ve 1-25(OH)₂ vitamin D tarafından süpresyona cevapsızdır. Bunun yerine hücrelerde interferon α (IFN α) gibi birkaç faktör tarafından uyarılabilir. Kış mevsiminde ultraviyole ışınlarının olmadığı ülkelerde ve fakir diyet alan insanlarda vitamin D eksikliği sık görülür. Kemik sağlığı açısından 25 (OH) vitamin D düzeyi 75 nmol/l (30 ng/ml) ile başlar ve en iyi konsantrasyon 90–100 nmol/l'dir (6, 7).

Yaş ilerledikçe cildin vitamin D üretim kapasitesi azalır. Bu kapasite 70 yaşından sonra 4 kattan daha fazla azalma gösterir. Topikal güneş kremleri ciltte previtamin D sentezinden sorumlu olan ultraviyole ışınlarını emerek kutanöz vitamin D sentezini azaltabilir. Kutanoz vitamin D'yi etkileyen diğer faktörler rakım, coğrafi bölge, ırk, güneşe çıkılan günün zamanı ve maruz kalan alandır.

Ciltteki melanin ultraviyole fotonları için 7-dehidrokolesterolle yarışır ve böylece vitamin D3 sentezini sınırlandırılabilir ve beyazlarda melanin miktarı zencilere göre daha az olduğundan beyazlarda deriden üretilen vitamin D değeri daha fazla miktarda olmaktadır. Kış yaklaştıkça güneşin zirve açısı arttığı için previtamin üretiminden sorumlu olan yüksek enerjili ultraviyole fotonların daha fazla bir kısmı ozon tabakası tarafından emilir. Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu, 1-25(OH)₂ vitamin D üretimini artıran diğer faktörlerdendir. Östrojenler D vitamini bağlayan protein sentezini arttırarak D vitamini düzeyini arttırırlar.

Gebeliğin ilk iki trimestirinde 25(OH) vitamin D düzeyleri vitamin D-bağlayıcı protein konsantrasyonunda artışa paralel olarak artar, serbest 1-25(OH)₂ vitamin D konsantrasyonunda ve maternal intestinal kalsiyum emiliminde artışla karşılaşılır. 1997'de FDA yenidoğanlar, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan erişkinler için günlük 200 IU alımın yeterli olacağını önermiştir. Komite 51-70 ve 71 yaş sonrası için ise sırasıyla 400 ve 600 IU/gün vitamin D tavsiye etmektedir. Güneş ışığının yetersiz olduğu durumlarda tüm çocuk ve erişkinlerin günde en az 400-600 IU almaları gerekir (8).

Aktif D vitaminin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesinin korumaktır. Vitamin D yokluğunda kalsiyum emilimi %10-15 dolayındayken, D vitamini etkisiyle %30-80'e çıkar (9).

VİTAMİN D YETMEZLİĞİ

Vitamin D eksikliği için risk faktörleri, prematüre ve dismatüre doğum, pigmentli deri, güneş ışığının düşük emilimi, obezite, malabsorbsiyon, kronik böbrek yetmezliği ve ileri yaştır. İleri yaşta D vitamini sentezi azdır ve D vitamini yetmezliği prevelansı yüksektir. Risk grupları göçmenler ve yaşlılardır (10).

Avrupa'da güneyde, kuzeye göre 25 (OH) vitamin D düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (11). Bu da muhtemelen düşük güneş ışığı emilimi, açık deri rengi ve kuzey ülkelerinde güneşin olmadığı dönemde multivitamin kullanımı alışkanlığı ve

Akdeniz ülkelerinde koyu derinin çok yaygın olmasından kaynaklanmaktadır. Paminobenzoic asid gibi güneşten koruyucular da vitamin D3 üretimini bozar (12). Malabsorpsiyonla ilgili sendromlarda ve gastrointestinal sistemle ilgili operasyonlarda emilim bozulduğu için D vitamini eksikliği oluşur (13).

Ciddi D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazi ile sonuçlanır. Her ikisinde de iskeletin organik matriksinde mineralizasyon bozulur. Osteomalazide trabeküler ve kortikal kemik yüzeyinin çoğu kalın osteoid ile kaplanır. D vitamini eksikliğinde, düşük serum kalsiyum ve 1-25(OH)₂ vitamin D düzeyi nedeniyle PTH sekresyonu artar. Bu da yüksek kemik döngüsü ve artmış kemik rezorpsiyonuna neden olur. Kortikal kemik kaybı nedeniyle osteoporozda katkıda bulunur. Şiddetli D vitamini eksikliği, osteomalazi ve kemik mineralizasyon problemlerine neden olurken diğer taraftan yüksek PTH düzeyleri, yüksek kemik dönüşümü, kemik rezorpsiyonu, osteoporoz ile sonuçlanır. Her iki mekanizmada kırıklar, özellikle de kalça kırığına yol açar (14).

VİTAMİN D HİPERVİTAMİNOZU

Serum 25(OH) vitamin D düzeyinin 120 nmol/L ve üzerinde olması D vitamini hipervitaminozu olarak bilinir. D hipervitaminozunda yağ dokusunda depolanan D vitamini bazen bir yıla kadar uzayabilen yüksek 25(OH) vitamin D düzeylerine neden olabilmektedir. 25(OH) vitamin D düzeyinin sürekli yüksek olması ince barsaktan Ca emilimini artırmakta, daha önemlisi kemiklerden Ca mobilizasyonu yolu ile şiddetli ve inatçı hiperkalsemiye neden olmaktadır (15).

D vitamini intoksikasyonu vakalarında serum 25(OH) vitamin D düzeyi yüksek, serum 1-25(OH)₂ vitamin D düzeyi normal veya yüksek, serum PTH düzeyi düşük seviyelerde olup hiperfosfatemi ve hiperkalsiüri mevcuttur. Hastalarda nefrokalsinozis ve erişkinde koroner ateroskleroza neden olabilir (16).

D vitamini hipervitaminozu, genellikle hipoparatiroidizm, hipofosfatemik rikets, psödohipoparatiroidizm ve renal osteodistrofisi olan hastaların uzun süreli D vitamini

alması nedeniyle olur. 1/3 hastada hiperkalsüri ve asemptomatik hiperkalsemi gözleendiği birçok çalışmada bildirilmiştir. 2000 IU ve altındaki günlük D vitamini alımının D hipervitaminozuna yol açacağına ilişkin kanıt yoktur. D vitamini intoksikasyonun temel bulgusu hiperkalsemidir. Oluşan hiperkalsüriyi belirlemek için sabah idrarında Ca/kreatinin oranına bakılmalıdır (17,18).

VİTAMİN D VE İMMÜN SİSTEM

Aktif T ve B lenfositleri üzerinde VDR (Vitamin D Reseptörü) bulunur ve 1,25(OH)2D3 hem T hem de B lenfositleri için güçlü bir düzenleyicidir. T ve B lenfositleri uyarılınca ilk aktive olan genlerden biri VDR genidir. Aktif D vitamini immunglobulin sentezini baskılar (19,20).

T hücre proliferasyonunu, özellikle interferon-gamma ve interlökin-2 (IL-2) üretiminden sorumlu olan T helper1(Th1) hücreleri inhibe eder. Bu şekilde T hücrelerinin antijen sunumuna devam etmesini kısıtlar. Ayrıca aktif D vitamini, IL-4, IL-5 ve IL-10'un yapımını arttırarak dengeyi Th1'den Th2 hücrelerine kaydırır (19,21).

1,25(OH)2D3, sadece T hücreler üzerinde değil, ayrıca antijen sunumunda görevli dendritik hücreler üzerinde de etkilidir. Dendritik hücrelerde de VDR bulunur ve bu hücreler de aktif D vitamininin anti-proliferatif ve immunmodulatuvar etkilerine yanıt verirler (22).

1,25(OH)2D3'ün immun sistemdeki diğer bir etkisi de otoimmün hastalıklarda önemli bir rolü olduğu düşünülen Th17'yi baskılamaktır (19). Bu sayede D vitamininin bazı otoimmün hastalıklara karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (22).

1,25(OH)2D3, birçok dokuda sentezlenebilmekteyken lenfositler 1 α -hidroksilaz enzimleri bulunmadığı için kendileri aktif D vitamini sentezleyemezler. Aktif D vitamini, aktif T ve B lenfositler üzerine etkisini, makrofajlarda sentezlenen 1,25(OH)2D3'in parakrin etki ile aktif lenfositler üzerindeki VDR'yi uyarmasıyla gösterir (23).

Aktif D vitamini doğal bağışıklık üzerine de etkilidir. Bakteriye ajanlarla monosit/makrofajların karşılaşması, VDR ve 1 α -hidroksilaz gen ekspresyonlarını artırır. 48 saat içinde bazı doğal koruyucuların yapımı artar ve özellikle mikobakterilerin hücre içi yaşamı kısıtlanır (24).

VİTAMİN D İLE İLİŞKİLİ OTOİMMÜN HASTALIKLAR

Vitamin D düzeyinin otoimmün sistemle ilgili olduğu düşünülmektedir. Romatoid artrit, multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıkları olan kişilerdeki T hücreleri, periferik dokularında inflamatuvar yanıt yaratmak üzere yönlendirirler. Geniş bir toplum çalışması olan “Nurses Health Study I and II” de Vitamin D alımı en yüksek olan kadınlarda, multipl skleroz gelişmesi %40 daha az bulunmuştur (25).

“Iowa Women’s Health Study” de 29.368 kadında romatoid artrit oluşu, vitamin D alımı ile ters orantılı bulunmuş ayrıca romatoid artrit ağırlığı ile Vitamin D serum konsantrasyonlarının ilişkili olduğu düşünülmüştür (26).

Ayrıca deneysel olarak Vitamin D eksikliğinin inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve multipl sklerozu alevlendirdiği, sıçanlarda Vitamin D’nin multipl skleroz ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarını süprese ettiği de gösterilmiştir. İlginç olarak Vitamin D yeterli olsa bile, ek D vitamini verilmesinin hayvanlarda otoimmüniteyi inhibe ettiği gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’ndeki Afrikalı Amerikalılarda sistemik lupus eritematozis (SLE) insidansı üç misli artmış olup, daha erken yaşlarda görülmektedir ve morbidite ve mortalite oranları beyazlardan daha yüksektir. Buna karşın batı Afrika’da yaşayan siyah ırktan olanlarda hastalık prevalansının yüksek olmaması; ABD’deki siyah ırktan olanlarda yüksek SLE prevalansının sadece genetik nedenlerle olduğunu izah etmemektedir. Bu farklılık ultraviyole ışınlarının pigmenti fazla olan deriden penetrasyonu nedeniyle, batı ülkelerinde yaşayan siyah ırktan olanlardaki azalmış güneş ışığına maruziyet sonucu, kandaki düşük Vitamin D konsantrasyonlarına bağlı olabilir. Bu hipotez diğer çalışmalarda, yeni tanı almış SLE’li hastalarda

kontrollere göre önemli derecede düşük 25OH D3 düzeyleri bulunması ile de desteklenmektedir. Ayrıca, SLE'li hastalarda çok çeşitli nedenlerle Vitamin D düzeyleri düşük bulunmuştur. Düşük Vitamin D düzeyi ile hastalığın ağırlığı arasında korelasyon vardır ve bu nedenle SLE'li hastalarda Vitamin D eksikliğinin tedavisi önem kazanmaktadır (27).

VİTAMİN D VE ASTİM

Son yıllarda yapılan çalışmalarda in utero Vitamin D'nin atopi ve solunum yolu hastalıklarını etkilediği anlaşılmıştır. Gebelikte maternal diyeti değerlendiren yapılmış iki geniş çalışmada, yüksek Vitamin D düzeylerinin astıma ve wheezing'e karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir. Gebelik boyunca maternal Vitamin D düzeylerinin artırılmasının wheezing semptomları riskinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Başka bir araştırmada ABD'deki kuzeydoğu bölgelerinde gebelik sırasında yüksek maternal Vitamin D alınmasının erken bebeklik devresinde tekrarlayıcı wheezing'i azalttığı saptanmıştır (28).

Miyeloid ve respiratuar epitel hücrelerinde katelisidin ve TLR koreseptör CD14 eksprese edilir ve her ikisini de kodlayan genlerde VDR "response element" vardır ve Vitamin D ile regüle edilirler (29).

VİTAMİN D VE DİYABET

D vitamini düzeyinin endemik olarak düşük olduğu yerlerde diabetes mellitus prevalansının artmış olduğu saptanmıştır. Bu durumun D vitamininin bilinen insülin yapım ve sekresyonunda artış yapma özelliğine bağlı olduğu düşünülmektedir (30). D vitamini takviyesi verilerek yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin glukoz metabolizmasını bozduğu gözlenmiştir (3).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada hayatlarının ilk yılında 2000 IU Vitamin D verilen çocuklarda 31 yıllık takip sonucu Tip 1 DM oluşma riskinin %78 azaldığı görülmüştür (31).

VİTAMİN D VE NÖROMUSKÜLER ETKİLER

D vitamini iskelet kas hücrelerindeki vitamin D reseptörleri üzerine etki eder, nükleer reseptöre ve bir hücre membran reseptörüne bağlanıp sayısız fizyolojik aktivitelere neden olur. İleri vitamin D eksikliği kas güçsüzlüğü, ekstremitte ağrısı ve bozulmuş fiziksel fonksiyonlara yol açar. Bir metaanalizde ambulator ve düşük yaşlı hastalarda vitamin D kullanımı ile beraber düşmede %20'den fazla azalma gözlenmiştir. Bu etki kalsiyum tedavisinden bağımsızdır. Düşkün yaşlı hastada yapılan birçok geçerli multidoz çalışmada, 800 IU Vitamin D tedavisi düşmelerde %72 azalma ile sonuçlanmıştır. Başka bir makale herhangi bir ilişki bulamamıştır. Düşük vitamin D düzeyleri fibromiyalji ve kronik refrakter nonspesifik muskuloskeletal ağrısı olan hastalarda da çok görülür (32).

Yaşlı erkeklerde yapılan bir araştırmada 11 yıllık takipte 25OHD3 düzeyi 16 ng/mL'den yüksek ve düşük olanlarda kalça kırık riski araştırılmış ve 25OHD3 düzeyi 16 ng/mL'den düşük olanlardan daha yüksek bulunmuştur (33).

VİTAMİN D VE KARDİOVASKÜLER ETKİLER

Miyokard infarktüsü, inme, kalp yetmezliği, diyabetik kardiyovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı olanlarda düşük Vitamin D düzeyleri saptanmıştır. NHANES III çalışmasında 25OH D3 düzeylerinin hipertrigliseridemi, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu artmış kardiyovasküler risk, hipertansiyon varlığında daha da artmaktadır. NHANES III çalışmasında, ortalama sistolik kan basıncı, serum 25OHD3 düzeyleri en yüksek olanlarda, en düşük olanlara göre 3 mm daha düşük olarak bulunmuştur (34).

“Framingham Offspring Study” de kardiyovasküler hastalıkları olmayan bireylerde, 5,4 yıl izlemde, 25OHD3 düzeyleri düşük olanlarda, ana kardiyovasküler olayların %53-80 daha yüksek olduğu saptanmıştır (35).

Yakın zamanda yapılmış bir metaanalizde günlük > 500 IU Vitamin D verilmesinin bütün nedenlere bağlı mortaliteyi, kısmen de kardiyovasküler ölümleri düşürdüğü

saptanmıştır. Bu etki direkt kalsiyumla ilişkili değildir ve kalsiyum verilmesine göre Vitamin D verilmesi daha etkin olmaktadır. Hatta kalsiyum verilmesinin özellikle kronik böbrek hastalığı olanlarda, kardiyovasküler riski olumsuz yönde etkilediğine dair veriler vardır. Kalsiyum tedavisinin serum kalsiyumunu yükselterek arteriyel kalsifikasyonları artırıyor olabileceği düşünülmüştür (36).

2.2.ANKİLOZAN SPONDİLİT

Tanım ve Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit, spondilartritler grubu içerisinde HLA B-27 ile kuvvetli birliktelik gösteren kronik, inflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. AS'de sakroileit, spinal inflamasyon ve entezit gibi tipik tutulumlar olmakla beraber, hastalık periferik eklemleri, gözü ve aortayı da etkileyebilir (37).

AS, dünyada yaklaşık olarak %0,5-1 oranında görülür. Erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha sıktır. Ancak yapılan son çalışmalarda hastalık prevalansı açısından cinsiyet farkı olmadığı, fakat kadınlarda hastalığın daha ılımlı seyrettiği bildirilmiştir (38).

1-Etiyoloji

Ankilozan spondilitin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik faktörler, immünolojik bozukluklar, hormonal nedenler ve enfeksiyonlar üzerinde durulmaktadır (39).

a. Genetik Faktörler:

AS hastalarının %95'i HLA-B27 geni taşımaktadır. Ancak HLA-B27 genine sahip olanların %5'inden azında AS gelişmektedir (37).

Sınıf 1 major histokompatibilite kompleks (MHC) alleli olan HLA-B27 ve ilişkili allellerin AS için temel genetik risk unsuru olduğu bilinmektedir. HLAB-27 ile AS ve diğer spondilartrit hastalık gelişimi arasındaki ilişki net olarak bulunamamıştır; fakat "artrojenik peptid" hipotezine göre HLA-B2705 gen ürünleri ile Klebsiella pneumonia'nın çeşitli komponentlerine karşı gelişen antikorlar arasında direkt çapraz

tepkiler vardır. HLA62705'in yapısında Klebsiella'daki nitrojenaz redüktaza benzer 6 aminoasit vardır. AS'li hastalarda sağlıklılara kıyasla daha fazla anti-klebsiella antikorları saptanmaktadır (40).

Özellikle hastalıkla ilişkilendirilen subtipler HLA-B2702*, HLA-B2704*, HLA-B2705*, HLA-B2706* olarak sayılabilir. HLA-B27 geni transfer edilmiş farelerde spontan olarak sakroileit, kolit, periferik artrit ve diğer karakteristik lezyonlar gelişebilir (41).

Endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1 (ERAP1) kodlayan kromozom 5q15 ve IL-23R kodlayan kromozom 1p31.3 genlerindeki polimorfizmin de AS ile ilişkili olduğu bulunmuştur (42,43).

b. Cinsiyet ve Hormonlar:

AS, erkeklerde 3 kat daha sık görülür. Cinsiyet farkının nedeni bilinmemekle birlikte hormonların immün sistem üzerine etkisi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (44). AS'de hastalık aktivitesi gebelikte son trimesterde azalmaktadır. AS'de postpartum alevlenme hastaların %60- 90'ında 6 ay içinde gelişir (45).

c. Enfeksiyonlar:

1953'te Romanus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 114 AS hastanın 102'sinde kronik prostatit saptanmıştır. Bu çalışmalar nedeniyle 1960 yılında kronik ürogenital enfeksiyonlar ve AS arasında kesin nedeni bulunamayan bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (46).

Daha sonra yapılan araştırmalarda, AS hastalarının serolojik testlerinde artmış C.trachomatis kaynaklı ürogenital enfeksiyon tespit edilmiştir (47).

Bunun aksine bir çalışmada ise, sağlıklı kontroller ve AS hastalarının idrar örneklerinde PCR (polimeraz zincir tepkimesi) ile C.trachomatis taranmış ve anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (48).

d. Sigara:

AS hastalarında yapılan geniş ölçekli çalışmalarda sigara içmenin hastalık aktivitesini ve radyolojik progresyonu arttırdığı saptanmış, ancak bunun mekanizması henüz bilinmemektedir (49).

2-Patoloji:

Sakroileit AS'nin en erken bulgusudur. Erken dönemde subkondral granülasyon dokusu lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar ve kondrositler içermektedir. Düzensiz kenarlı erozyonlar, eklemlerde skleroz, fibrokartilaj rejenerasyonu ve ossifikasyon gerçekleşir. Son olarak sakroiliak eklem total olarak ankiloze olur. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, AS hastalarının sakroiliak eklemlerinden yapılan açık biyopsi sonuçlarında, CD3+ T hücreleri ve CD68+ makrofajlarının baskın hücre olduğu gözlenmiştir. TNF- α , interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) inflamatuvar doku ve çevresinde saptanmıştır. Transforming büyüme faktör beta (TGF-beta) ise ilerlemiş olgularda bulunmuştur (50).

Başka bir çalışmada ise, T-helper 17 (Th17) yolağındaki sitokinleri üreten interlökin 17 (IL-17)+ nötrofillerin subkondral kemikte sayıca fazla olduğu tespit edilmiştir (51).

3- Patogenez

AS'de görülen periferik sinovit nötrofil, CD68 ve CD163 ekspres eden makrofajlar, CD4+ve CD8+ T hücreleri ve B hücreleri ile karakterizedir. Hücre içinde ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü-1), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1), MMP-3 (matriks metalloproteinaz -3) üretimi artmıştır (52).

AS hastalarında HLA-B27 pozitif veya negatif kontrollere göre T helper 2 (Th2) sitokini olan interlökin-4 (IL-4) açısından bir fark olmamasına rağmen IL-10+/CD8+T hücre yüzdesi daha yüksektir. Kontrollerle karşılaştırıldığında, AS hastalarının kolon lamina propia lenfositlerinde de benzer bulgular mevcut olup, AS'nin Th2 sitokin yanıtında bozulmayla karakterize olduğunu ortaya koymaktadır (53).

4- Klinik

AS geç adölesan veya erken erişkinlerde görülür; ortalama yaş 23 olup 40 yaş üzerinde %5 oranında gözlenir. AS'nin karakteristik bulgusu inflamatuvar karakterde bel ağrısıdır. Bu ağrı sinsi karakterde olup 3 aydan uzun süren kalça ağrısı şeklinde ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar karakterli bel ağrısına 30 dk ve üzerinde seyreden sabah tutukluğu eşlik etmekte, ağrı NSAİİ ile hafiflerken istirahat ile artmaktadır (54,55).

Son yapılan çalışmalarda 3 aydan uzun süren,

i) inflamatuvar karakterde bel ağrısı ii) 30 dk süren sabah tutukluğu olması iii) hareketle ağrıların hafiflemesi iv) gecenin ikinci yarısında bel ağrısıyla uyanmak. Yukarıdaki 4 klinik kriterden 2'si eşlik ettiğinde duyarlılık %70,3, özgünlük %81,2 olduğu saptanmıştır (56).

Hastalık ilerledikçe spinal hareketlilikte azalma, lomber ve servikal lordozda kayıp ve omurgada kifotik lezyonlar gelişmektedir. Bu hareket kısıtlılığı başlangıçta aksiyel inflamasyona bağlı olsa da zaman içinde ligamentlerde ossifikasyon, sakroiliak eklemlerde ankiloz saptanır (55,57).

Omuz ve kalça eklem tutulumu %25-35 oranında genellikle sinsi ve bilateralidir. Periferik eklem tutulumu ise %30'un üzerinde hastada gözlenir ve genellikle asimetriktir. Özellikle yaşlı hasta gruplarında ateş, halsizlik gibi bulgular ön planda olabilir (54,55).

Fizik muayene inflamatuvar sürecin göstergesidir. En spesifik bulgu spinal hareketliliğin kaybıdır. Öne ve yana fleksiyon, lomber omurganın ekstansiyonu ve göğüs ekspansiyonu sınırlıdır (54).

Entesopati, AS'nin karakteristik bulgularından biridir. En çok etkilenen bölgeler aşil tendonu ve plantar fasiyal insersiyonlardır. Bunun dışında osteoporoz, vertebral fraktür, spondilodiskit, psödoartroz, kauda equina sendromu, sekonder amiloidoz görülen diğer komplikasyonlardır (58).

En sık görülen ekstraartiküler bulgu, akut anterior üveittir. Ataklar tipik olarak unilateraldir ve tekrarlama eğilimindedir. Gözde ağrı, fotofobi ve lakrimasyona neden olabilir. Aort yetmezliği bazı hastalarda kalp yetmezliğine neden olabilir. AS'li hastaların %5-10'unda belirgin inflamatuvar barsak hastalığı gelişmekte, %50 hastada ise subklinik barsak inflamasyonu saptanmaktadır (54).

5-Tanı Kriterleri

1984'de New York tanı kriterleri tanımlanmıştır. Bu kriterler;

1. En az 3 ay süreli, egzersizle düzelen, istirahatla düzelmeyen bel ağrısı,
2. Lomber omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlanması,
3. Göğüs ekspansiyonunun azalması,
4. Bilateral grade 2-4 veya unilateral grade 3-4 sakroileit.

Tanı için radyolojik olarak sakroileit varlığı ile birlikte 3 klinik kriterden birinin pozitifliği gerekmektedir (59).

Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu tarafından geliştirilen kriterlerin spondiloartropati tanısında duyarlılığının Modifiye New York kriterlerine göre daha yüksek (%83.4 ve %75.8), özgüllüğünün ise benzer olduğu (%97.8 ve %98.9) görülmüştür (60).

Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu SpA sınıflama kriterleri erken dönem spondilartropatileri tanımlamada daha duyarlı iken, Modifiye New York Kriterleri ise daha çok kliniği yerleşmiş Ankilozan spondilitli hastaları tanımlamaktadır (61) (Şekil 3 a-b-c).

Ankilozan Spondilit için Modifiye New York Kriterleri (1984)

1. Klinik Kriterler:

a. Üç aydan daha fazla süredir egzersizle düzelen ancak istirahatle dinmeyen bel ağrısı ve sertlik.

b. Lomber omurga hareketlerinin hem sagittal hem de frontal planlarda kısıtlanması.

c. Yaş ve cinsiyete uygun normal değerlere göre göğüs ekspansiyonunda daralma.

2. Radyolojik kriterler:

Sakroiliit evre ≥ 2 çift taraflı veya evre 3-4 tek taraflı

Radyolojik kriter eşliğinde en az 1 klinik kriter varlığında kesin ankilozan spondilit.

Şekil 3.a: Modifiye New York Kriterleri

Aksiyal Spondiloartrit için ASAS Sınıflama Kriterleri

Bel ağrısının süresi ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 olan hastalarda

Görüntüleme sakroiliit

+

≥ 1 SpA bulgusu

veya

HLA-B27

+

≥ 2 SpA bulgusu

SpA bulgusu

- İnflamatuar bel ağrısı
- Artrit
- Entezit (topuk)
- Üveit
- Daktilit
- Psöriyazis
- Crohn/kolit
- NSAİİ'lere iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- CRP yüksekliği

Görüntüleme sakroiliit

- MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça anlamlı
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

Şekil 3.b: Aksiyel SpA için ASAS sınıflama kriterleri (62)

Periferal Spondiloartritler (SpA) için ASAS Sınıflama Kriterleri



Şekil 3.c: Periferal SpA için ASAS sınıflama kriterleri (63)

6- BASDAI

AS tanılı hastalarda hastalık aktivitesinin subjektif puanlamasını amaçlar. 1994 yılında görsel analog şemalarıyla tasarlanmıştır. İçerik olarak bel ağrısı düzeyi, yorgunluk, periferik eklem ağrısı, lokalize hassasiyet, sabah tutukluğunun uzunluk ve yaygınlığı sorgulanmaktadır. Görsel analog şema 0-10 arasında “yok” veya “çok şiddetli” olarak ayrımlanmıştır. Sabah tutukluğu 0-2 saat veya daha uzun olarak belirtilmiştir. AS hastalarında hastalık aktivitesinin BASDAI ile belirlenmesi Ankilozan Spondilit Değerlendirme Uluslararası Çalışma Grubu (ASAS) tarafından onaylanmıştır. Klinik kullanımda özellikle anti-TNF tedavisine cevabın değerlendirilmesinde tercih edilmektedir (64).

7- Laboratuvar

AS için tanısal bir laboratuvar testi yoktur. İnflamasyonun değerlendirilmesinde genellikle ESH ve CRP’den faydalanılır, fakat bu testler AS hastalarının %50’sinden azında normal değerinden yüksektir. AS hastasında ESH ve CRP yüksekliği olması

hastalık aktivasyonu lehine olsa da spesifik bir test olmadığından klinik korelasyon gereklidir (65).

AS'de birçok potansiyel biyomarkerler üzerinde çalışılmaktadır. Bunlar serum matriks metalloproteinaz-3 (sMMP-3), serum IL-6, serum vasküler endotelial growth faktör (VEGF), serum kartilaj glikoprotein-39, serum C2C neoepitop, serum agregan 846 epitop, idrar piridinolin ve deokspirinidolin ve idrar C-terminal telopeptit-1'i içerir (66,67).

Bunlardan bazıları tanısal belirleyici olarak çalışılmakta, bir kısmının ise AS hastalık aktivitesine bağlı doku yıkımı sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

HLA-B27 geni hastaların %95'inde mevcuttur. Hastalarda kronik hastalık anemisi görülebilir. Aktif hastalığı olanlarda serum alkalin fosfat (ALP) değerleri artmıştır. Serum immünglobulin A (IgA) artışı yaygın görülen bulgudur. Romatoid faktör (RF), anti-cyclic sitrülün peptit (anti-CCP) ve anti-nükleer antikor (ANA), eşlik eden bir hastalık olmadıkça veya anti-TNF tedavi sonrası oluşması dışında genellikle negatiftir. AS hastalarında periferik eklemlerdeki eklem sıvısı nonspesifik inflamatuvar karakterdir (54,68).

8- Radyolojik bulgular

Standard sakroiliak grafide saptanabilen subkondral kemikte erozyon ve skleroz en erken bulgulardır. Lezyonlardaki ilerleme genellikle simetriktir. Sakroileitte radyolojik değerlendirme eklem kenarlarının flulaşması, jukstraartiküler skleroz, eroziv değişiklikler ve daralma derecesine göre;

- i) Grade 1: normal,
- ii) Grade 2:kuşkulu,
- iii) Grade 3: minimal,
- iv) Grade 4: orta dereceli sakroileit ve
- v) Grade 5: ankiloz olarak yapılmaktadır.

Hastalık lomber lordozda ve torakal kifozda artışa neden olmaktadır. Anulus fibrozusun yüzeysel tabakasının ossifikasyonu ve vertebra köşelerinde oluşan sindesmofitler nedeniyle “bambu kamışı” görünümü direkt grafide saptanabilmektedir (62).

Sakroileit tanısı için magnetik rezonans görüntüleme (MRG) en uygun görüntüleme yöntemidir. MRG direkt grafide normal sakroiliak görünümü olan preradyografik AS hastalarının saptanmasında yardımcı olabilir. Aktif sakroileit bulgularından olan kemik iliği ödemi T2 sekansı ve gadolinyum sonrası T1 sekansında; kemik erozyonları, sklerozis, ankiloz ve periartiküler yağ birikimi gibi kronik hastalık bulguları ise T1 sekansında saptanmaktadır. Aksiyel AS hastalarında MRG sensitivitesi %70, spesifikliği %75 olarak bulunmuştur (62,69).

Bilgisayarlı tomografi kemik iliği ödemi saptayamaz, fakat kemik erozyonlarını ve eklem aralığı değişikliklerinin gözlenmesinde MRG’den daha üstündür. Ayrıca metalik implant gibi MRG’in kontrendike olduğu durumlarda tercih edilebilir (70).

9-Tedavi

AS için tam kür sağlayan tedavi henüz yoktur. Tedavide birincil amaç egzersizle mevcut postür ve hareketliliğin korunmasıdır.

a-Fizyoterapi

Tüm hastalarda vurgulanması gereken temel noktadır. AS hastalarında fizyoterapinin yararlı etkileri vardır; fakat hangi spesifik tedavi protokolüyle devam edilmesi gerektiği net değildir (71). Çoğu hasta, hidroterapiden fayda gördüğünü belirtmektedir (72).

b. Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ):

Randomize kontrollü çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında NSAİİ lerin AS hastalarında spinal ağrı, periferik eklem ağrısında azalma ve fonksiyonda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (73).

Spesifik siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri ve NSAİİ arasında etkinlik olarak fark yoktur. Düzenli NSAİİ kullanımının AS'nin radyolojik progresyonunu engellediği bazı çalışmalarda saptanmıştır. Hangi NSAİİ kullanılacağı ise hastanın gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem hastalık durumuna göre belirlenebilir. NSAİİ kontrendike olduğu durumlarda parasetamol ve opioidler başlanabilir (74).

c. Hastalığı Modifiye Edici İlaçlar (DMARD):

Sulfasalazin'in AS hastalarında kullanımı ile ilgili yapılan çok merkezli randomize kontrollü çalışma sonucunda periferik eklem şikâyetleri ve sabah tutukluğu üzerine etkinliği saptanmış, ancak spinal hareketlilik ve entesopati açısından fayda görülemediği (75). Sulfasalazin 2-3/gr/gün dozunda başlanır.

AS'de metotreksatin aksiyel hastalığın gidişatını değiştirdiğine dair bir kanıt elde edilememiştir (71).

d. Kortikosteroidler:

Sakroiliak eklemlere kortikosteroid enjeksiyonu genellikle görüntüleme eşliğinde yapılır (floroskopi veya bilgisayarlı tomografi ile). Ağır semptomatik alevlenmelerde sistemik kortikosteroidler (oral veya intravenöz bolus protokolüyle) kullanılmıştır; ancak etkinliği gösteren kontrollü çalışmalar yoktur. Amaç semptomatik kontrol sağlandığında dozu hızla azaltmaktır (74,75).

e. Bifosfonatlar:

Bazı çalışmalarda pamindronatın anlamlı klinik iyileşmeye katkısı saptanmıştır. Bu etkisi osteoporozla bağlı kırığın iyileşmesinde ve antiinflamatuvar etkilerine bağlanmıştır (72, 76, 77).

f. Biyolojik Ajanlar:

AS tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar; İnfliximab (şimerik TNF inhibitörü), Etanercept (füzyon protein TNF inhibitörü), Adalimumab (insan TNF inhibitörü),

Golimumab (insan TNF inhibitörü), Rituximab (anti-CD20), Ustekinumab (insan IL-12 ve IL-23 inhibitörü), Anakinra (IL-1 inhibitörü)'dir (78).

Etanercept TNF reseptör füzyon proteindir ve TNF- α 'ya bağlanarak TNF- α 'nın reseptörlerine bağlanmasını bloke eder. Adalimumab, golimumab ve infliximab ise TNF- α 'ya yönelik monoklonal antikordur (79).

Randomize kontrollü çalışmalarda AS'de görülen spinal ağrı ve periferik eklem hastalığında tüm ajanlar etkili bulunmuştur (80,81). Bu ilaçlar klinik etkilenimde hızlı ve anlamlı değişiklik yaptıkları gibi, MRG ile gösterilen spinal inflamasyonda azalma sağlarlar (79,82).

TNF inhibitörleri ile yapılan bir çalışmada 10 yıllık hastalık tanısı olan hastaların %35'inde remisyonu sağladığı gösterilmiştir. TNF inhibitör tedavisini kesmek uzun süreli hastalığı olanlarda hızlı relapsa neden olmaktadır (83).

Erken AS hastalarında TNF inhibitör tedavisi remisyonu sağlayabilir. Erken tanı bu anlamda önemli olup geç TNF inhibitör tedavisi başlanan AS hastalarında tedavinin ömür boyu sürdürülmesi gerekebilmektedir (84).

TNF- α blokerlerinin ciddi enfeksiyon riski ve latent tüberkülozun reaktivasyonu gibi yan etkileri bulunmaktadır (84,85). Uzun dönemde lenfoma veya solid organ malignitelerini predispoze etmesi de olası görülmektedir. Diğer yan etkileri, demiyelizan hastalık, lupus-benzeri sendrom, konjestif kalp yetmezliği bulgularını kötüleştirilmesi ve lokal yan etkilerdir (78).

Abatacept T-hücre kostimulasyon modulatörüdür ve T lenfosit aktivasyonunu önleyerek etki eder (86). Abatecept, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da 2005 yılından beri anti-TNF ve DMARD tedavisine cevapsız RA olgularında kullanılmaktadır. Özellikle erken RA hastalarında etkinliği ispatlanmıştır (87,88).

İlacın uzun dönem etkinliği ve güvenliği 10 mg/kg dozunda sağlanmıştır. Aynı zamanda diğer TNF- α blokerlerinden fayda görmemiş olan hastalarda kullanılabilir (89).

2.3.OSTEOARTRİT

OA (Osteoartrit) dünyada en yaygın görülen artrit formudur. OA primer olarak geriatric popülasyonda görülen eklem kırıkdağında erozyon, eklem kenarındaki kemiklerde osteofitik hipertrofi, subkondral skleroz, sinoviyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere yol açan eklem dejenerasyonu ve eklem harabiyetine karşı gelişen bir tamir sürecidir. OA'ın tanımlanmasında radyolojik görüntüler önemli bir yer tutmaktadır. Radyolojik bulgular yaşla beraber artsa da bu değişiklikler her zaman klinik semptom ve fonksiyonel kapasite ile korele olmayabilir (90, 91).

Risk faktörleri

Yaş OA ile güçlü korelasyon gösteren tek risk faktörüdür. OA 25-35 yaş arası % 0,1 oranında görülürken, 65 yaş sonrası bu oran %80'lerin üstüne çıkar. Orta ve ileri yaşta artiküler kartilajın perfüzyonunun azalmasının yanı sıra eklem geometrisinde olan değişikliklerinde artması prevalansın artmasında etkindir (92).

Kadınlarda OA riski erkeklere göre iki kat fazladır. Kadınlarda 50 yaştan önce OA görülme sıklığı erkeklere göre daha azken, 50 yaşından sonra kadınlar belirgin olarak daha fazla etkilenirler (93).

Primer jeneralize osteoartritte genetik faktörler etkili bulunmuştur. Bu durum özellikle Heberden nodüllerinde çok belirgindir ve kadınlarda dominant erkeklerde resesif olan otozomal bir genle taşınır (94).

Obezite OA için değiştirilebilir risk faktörlerinden en sık görülenidir. Vücut kitle indeksi artışı ile diz eklemine OA görülme sıklığı arasında yakın ilişki saptanmıştır. Obezite yük taşıyan eklemlere binen yük artışı yanında eklem biyomekaniğinde de bozulmaya yol açarak postür, yürüyüş ve lokomotor aktivitede değişikliklere neden olur (95).

Eklem kırıkdağı yırtıcı güçlerin oluşturduğu hasara dirençliyken tekrarlayıcı darbelere karşı hassastır (96). Bu durum havalı matkapla çalışanlarda omuz ve dirsek, baletlerde ayak bileği, boksörlerde metakarpofalangeal (MKF) eklemler ve basketbolcularda diz

eklemi OA'nin daha yüksek oranda görülmesini açıklamaktadır. Ülkemizde de elle hamur açan kadınlarda omuzda ve örgü işi ile uğraşan ev kadınlarında el parmaklarında osteoartrite sık rastlanmaktadır.

Kalça eklemde epifiz kayması ve Perthes hastalığının OA için predispozisyon oluşturmaktadır. Kalça displazisinin hafif formlarının OA gelişimi riskini arttırdığı bildirilmiştir. Geçirilmiş ligaman veya menisküs hasarı ya da operasyonlarının diz OA riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Kuadriseps kasındaki zayıflığın OA başlaması ve hızlanmasında etkili olduğu saptanmıştır. Uygun ve yeterli egzersiz yapılmadığında nöroanatomik olarak normal olan eklemlerde OA riski artabilir (97).

Sekonder OA; RA, akut bakteriyel eklem inflamasyonu veya tüberküloz artriti gibi inflamatuvar eklem hastalıklarının bir sekeli olarak gelişebilir.

Kartilaj matriksinde değişiklik yaparak OA'e neden olan durumlar hemakramotozis, Wilson hastalığı, okronotik artropati, gut artriti ve kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) kristal depo hastalığı olarak sayılabilir. Bu olgularda hemosiderin, bakır, homogentisik asit, monosodyum urat veya CPPD kristalleri matriks içinde depolanarak direkt kondrosit hasarı yaparak veya indirekt yolla matrikste sertleşme yaparak kartilaj dejenerasyonuna yol açar.

OA sınıflandırması

OA için yaygın olarak tutulan eklem göre, etyolojiye göre ve spesifik sınıflamalar yapılmaktadır (97,98).

Tutulan eklem göre sınıflandırma

A. Tutulan eklem sayısına göre

- a- Monoartiküler
- b- Oligoartiküler
- c- Poliartiküler

B. Tutulan eklem lokalizasyonuna göre

a- Kalça OA

1. Superolateral
2. Medial

3. Konsantrik

b- Diz OA

1. Medial kompartman
2. Lateral kompartman
3. Patellofemoral kompartman

c- El OA

1. İnterfalangeal
2. Başparmak tabanı
3. İnterfalangeal ve başparmak tabanı

d- Vertebra OA

1. Apofizyal eklem
2. İntervertebral disk hastalığı

e- Diğer

Etyolojik sınıflandırma

A. Primer (İdyopatik) OA

B. Sekonder OA

a. Metabolik nedenlere bağlı

1. Okranozis
2. Akromegali
3. Wilson hastalığı
4. Hiperparatroidizm
5. Hemokromatozis
6. Kashin-Back hastalığı
7. Kristal depo hastalığı
8. Monosodyum urat monohidrat kristal depo hastalığı (Gut)
9. Kalsiyum pirofosfat dehidrat kristal depo hastalığı (Psödogut)
10. Basit kalsiyum fosfat (Hidroksi apatit gibi)

b. Anatomik nedenlere bağlı

1. Üst femoral epifiz kayması
2. Epifizyal displazi
3. Gelişimsel kalça displazisi
4. Blount hastalığı
5. Perthes hastalığı
6. Bacak boyu eşitsizliği
7. Hipermobile sendromları

c. Travmatik nedenlere bağlı

1. Major eklem travması
2. Ekleme uzanan kırıklar ve osteonekroz
3. Eklem cerrahisi
4. Kronik hasarlanma (meslek artropatileri)

d. Enflamatuar nedenlere bağlı

1. Enflamatuar hastalıklar (Romatoid artrit gibi)
2. Septik artrit

e. Nöropatik hastalıklara bağlı (Charcot eklemi)

1. Tabes Dorsalis
2. Diabetes mellitus

Spesifik özelliklerine göre

- A. İnflamatuvar OA
- B. Eroziv OA
- C. Atrofik veya destrüktif OA
- D. Kondrokalsinozis ile beraber olan OA
- E. Diğerleri

Patogenez

Osteoartrit çeşitli biyokimyasal ve mekanik etkenlerle tetiklenen, yıkım ve onarımın birarada olduğu dinamik bir süreçtir. Moleküler patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber çeşitli genetik, çevresel, metabolik ve biyomekanik faktörlerin katkısı olduğu düşünülmektedir. OA sinovyal eklemi oluşturan kıkırdak, subkondral kemik, sinovyal doku, ligamentler, kapsül ve kaslar gibi eklemün tüm elemanlarını etkilemesine rağmen, primer değişiklikler eklem kıkırdağının kaybını, subkondral kemiğin remodellingini ve osteofitlerin gelişimini içermektedir. OA'de gelişen en erken histolojik değişiklikler, kıkırdağın yüzeyel tabakasından geçiş tabakasına doğru uzanan fibrilasyon ve çatlaklar ile tidemark vaskularizasyonu ve subkondral kemiğin remodellingidir.

Morfolojik olarak eklem yüzeyinin büyük bir bölümü düzensizleşir, fibrilasyon giderek derinleşir ve subkondral kemiğe kadar ulaşır. İlk dönemde matriksin makromoleküler yapısı bozularak su içeriği artar. Tip II kollajen konsantrasyonu normal kalırken proteoglikan konsantrasyonu ve agregasyonu, glukozaminoglikan zincirlerinin uzunluğu azalır. Kollajen ağında minör kollajenler ile fibriller arasındaki bağların bozulmasıyla agregan moleküllerinde şişme meydana gelir. Tüm bu olayların sonucunda geçirgenlik artarak su ve diğer moleküllerin matrikste daha kolay hareket etmesine yol açar ve matriksin sertliği azalır. Bu değişiklikler dokunun mekanik hasara uğrayabilirliğini arttırarak kıkırdağın kompresyon ve mekanik streslere daha dirençsiz hale gelmesine ve progresif kıkırdağ kaybına yol açar. İkinci aşamada kondrositler doku hasarı ve osmolarite, yük dansitesinde değişikliği farkedip hızla hücre sel yanıtı uyaran

mediatörler salgırlar. Matriks makromoleküllerinin sentezinde ve kondrositlerin proliferasyonunda anabolik ve mitojenik faktörlerin önemli rolü vardır. Kondrositler birtakım mekanik ve kimyasal streslere yanıt olarak nitrik oksit (NO) üretirler. NO hızla yayılır ve matriks makromoleküllerinin degradasyonuna yol açan IL-1'in salınımını indükler. OA' teki kıkırdak yıkımında dokuda yüksek oranda bulunan matriks metalloproteinazları (MMP) önemli rol oynamaktadır. OA'da bu ailenin üyesi olan 3 enzimin yüksek olduğu görülmektedir: Kollajenazlar, Stromelisin ve Jelatinazlar. Kollajenaz doğal kollajenin, stromelisin proteoglikanların yıkımından sorumlu iken jelatinaz denatüre kollajenin yıkımından sorumludur. Tip IX ve XI kollajenler ve diğer moleküllerin degradasyonu tip II kollajen lif ağını destabilize edebilir. Yüzeyel tabakanın bozulması ve bununla ilişkili olarak enzimatik degradasyon sonucu agreganların kaybı ekleme yük verme sırasında geride kalan kollajen fibril ağına ve kondrositlere gelen stresi artırır. Enzimatik degradasyon hasarlanmış matriks komponentlerini temizler ve daha önce matrikste saklı bulunan anabolik sitokinleri matriks makromoleküllerinin sentezi ve kondrositlerin proliferasyonunu sağlamak üzere serbestleştirir. OA gelişiminin bu ikinci evresinde tamir yanıtı proteazların katabolik etkisine karşı koyabilir ve bazen dokunun tamirini sağlayabilir. Tamir yanıtı yıllarca sürebilir; bazen hastalığın gidişini geçici de olsa durdurabilir. Dahası bazı tedavi girişimleri tamir yanıtının gelişimini sağlayabilir. Stabilizasyon veya tamir girişiminin başarısız olması hastalığın üçüncü döneminin oluşumuna yol açar. Progresif bir kıkırdak kaybı, kondrositik anabolik ve proliferatif yanıtlarda azalma söz konusu olur. Bu düşüş farklı sebeplerle olmakla beraber süreç, anabolik sitokine kondrositik yanıtın düşüşü ile oluşmaktadır (99,100).

Diz OA'inde klinik bulgular

Diz OA'inde eklem ağrısı çoğu zaman ilk belirtidir. Erken dönemde ağrı hareketle ortaya çıkarken giderek bu ağrı sürekli ve şiddetli hale gelir. Eklem kıkırdağının duysal innervasyonu olmadığından ağrı kıkırdak dışındaki eklem içi yapılarla eklem dışı yapılardan kaynaklanır. Ağrı birden fazla faktörle ilişkilidir ve marjinal kemik proliferasyonlarının periostu kaldırması, subkondral kemiğin basınca maruz kalması,

trabeküler mikrokırıklar, eklem içi bağların tutulumu sinovyal villusların sıkışması ve aşınmasından kaynaklanıyor olabilir. Hastalığın geç dönemlerinde ise kapsüller fibrozis, eklem kontraktürü ve kas güçsüzlüğü de ağrıya katkıda bulunur. Eklem tutukluğu genellikle inaktivite sonrası ortaya çıkar, aktivite ile açılır ve 30 dakikayı geçmez. Eklem yüzlerinin uygunsuzluğu, kas spazmı ve kontraktürü, kapsüler kontraktür veya osteofit ve serbest cisimlerin mekanik engellemesine bağlı olarak eklem hareket açıklığında kısıtlılık oluşabilir. Bu nedenle özellikle merdiven inip çıkma ve çömelme gibi aktivitelerde güçlük ortaya çıkabilir. Krepitasyon, ağrılı diz fleksiyon kısıtlılığı, eklem şişliği, instabilite, kilitlenme, kas atrofisi ve güçsüzlüğü muayene sırasında saptanabilir (98).

Kalça, diz ve el osteoartriti için American Collage of Rheumatology (ACR) tarafından önerilen OA sınıflama kriterleri klinik, laboratuvar ve radyolojik verilerin bir kombinasyonu şeklindedir (101).

Klinik ve laboratuvar sınıflama kriterleri

Diz ağrısına ek olarak aşağıdaki 9 kriterden en az 5' inin varlığı (sensitivitesi %92, spesifitesi %75)

- 1- Yaş >50
- 2- Sabah tutukluğu <30 dakika
- 3- Krepitasyon
- 4- Kemik hassasiyeti
- 5- Kemik genişlemesi
- 6- Palpasyonda sıcaklık olmaması
- 7- ESH < 40 mm/saat
- 8- RF<1/40
- 9- Sinovyal sıvı incelemesinde beyaz kürenin 2000/mm³'nin altında olması

Klinik ve radyolojik sınıflama kriterleri

Diz ağrısı ve osteofit varlığına ek olarak aşağıdaki 3 kriterden en az birinin varlığı (sensitivitesi %91, spesifitesi %86)

- 1- Yaş >50
- 2- Sabah tutukluğu <30 dakika
- 3- Krepitasyon

Klinik sınıflama kriterleri

Diz ağrısına ek olarak aşağıdaki 6 kriterden en az 3' nün varlığı (sensitivitesi %95, spesifitesi %69)

- 1- Yaş >50
- 2- Sabah tutukluğu <30 dakika
- 3- Krepitasyon
- 4- Kemik hassasiyeti
- 5- Kemik genişlemesi
- 6- Palpasyonda sıcaklık olmaması

Radyolojik bulgular

Radyolojik değerlendirmeler hem hastalığın tanısı hem de şiddetinin saptanması için oldukça faydalıdır. Diz OA'de radyografik olarak eklem aralığında daralma, osteofitler, subkondral kemik sklerozu, subkondral kemik kistleri, kemik kollapsı, eklem içi kemiksi cisimler, deformite ve subluksasyon izlenebilir. Diz OA'de radyolojik evrelemesi için sıklıkla, klinik olarak OA ile uyumu gösterilmiş olan Kellgren-Lawrance skalası kullanılır (98).

Evre 0: Normal

Evre 1: Şüpheli osteofitler, normal eklem aralığı

Evre 2: Kesin osteofit, eklem aralığında şüpheli daralma

Evre 3: Orta derecede çok sayıda osteofit, eklem aralığında kesin daralma, hafif skleroz

Evre 4: Büyük osteofitler, belirgin skleroz ve kistler, eklem aralığında ileri derecede daralma, kemik uçlarında kesin deformite

Laboratuvar bulguları

Diz OA'nin spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Sedimentasyon, kan biyokimyası, tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki normaldir. RF ve ANA negatiftir. Eğer mevcutsa sinovyal sıvıda spesifik olmayan inflamatuvar bulgular görülebilir (98).

Tedavi

Eğitim ve Koruyucu Önlemler

Genç yaşlarda kilolu olmanın dizde OA gelişimi için kuvvetli bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir (102). VKİ üst sınıra yakın olan kişilerde diz OA gelişimi için rölatif risk erkeklerde 1.5, kadınlarda ise 2.1 artmış olarak bulunmuştur (103).

Topuk kaması kullanımının hafif diz OA'de varus ve valgus deformitelerine bağlı etkileri azalttığı belirtilmektedir. Frontal kesitte 5-10 derecelik eğimi olan kamaların dizin medial osteoartritinde faydalı olduğu gösterilmiştir (104).

İnstabilite ve dizde "boşalma" hissi olan diz OA'li hastalarda basit bir elastik dizlik kullanımı yararlı olur (105). Diğer yandan ağır OA'li vakalarda dizdeki ağrı ve instabiliteyi kontrolde tutmak için ortez kullanımı gerekebilir (106).

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Uygulamaları

Fizik tedavi, OA tedavisinde yeri değişmeyen bir yöntem olup özellikle kalça, diz gibi büyük eklemlerin ve omurganın orta-ağır derecedeki osteoartritlerinde sık kullanılmaktadır. Fizik tedavi ile ağrı ve tutukluk azalmakta, kas spazmı hafiflemekte, periartiküler yapılar güçlenmektedir. Böylece hastanın fonksiyonel kapasitesi artmakta ve yaşam kalitesi yükselmektedir.

Germe veya EHA egzersizleri semptomları gidermede ve kontraktürleri önlemede yararlı olmaktadır (107). Güçlendirme amacı ile başlangıçta semptomları artırmadığı için izometrik egzersizler önerilir (108). Bunu fonksiyonu arttırmada daha etkili olan izotonik veya izokinetik egzersizler takip etmelidir.

Farmakolojik Tedavi

Günümüzde OA'in ilaç ile tedavisi daha çok semptomatiktir. Bu ilaçlar basit analjezikler, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (SOAI), opioidler, kortikosteroidler, kondroprotektif ajanlar, kapsaisin gibi topikal ilaçlar ve antidepressanlar olarak sayılabilir.

Hafif veya orta şiddette ağrısı olan OA'li hastalarda parasetamol (asetaminofen) kullanılması yeterli olabilmektedir. Uygulama, ağrı olduğunda kullanmak veya düzenli olarak belli bir süre kullanmak şeklinde olabilir. Daha şiddetli ağrısı olan hastalarda SOAI ilaçlar daha etkili bulunmaktadır (109).

SOAI'ların çoğu normal eklem kıkırdağında proteoglikan sentezini in vitro olarak inhibe etmekte ve kıkırdak dejenerasyonunu hızlandırmaktadır (110). SOAI'ların en sık görülen yan etkileri gastrointestinal (peptik ülser, gastrit) ve renal sisteme (intertisyel nefrit, böbrek yetmezliği) aittir.

Tramadol hidroklorür santral etkili bir opioid analjeziktir. Alışılmış dozlarda asetaminofen veya kodein kadar analjezi sağlar (111). Ancak, uzun süreli kullanımında sık oranda tolerans veya bağımlılık gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Antidepresanlar, muhtemel analjezik, uyku düzenleyici ve sedatif etkileri nedeniyle özellikle OA'e ilaveten fibromyalji veya ağır uyku bozukluğu olan hastalarda kullanılmaktadır (112). Bu amaçla geceleri 10-25 mg'lık düşük dozda amitriptilin önerilmektedir.

Biber bitkisinden elde edilen bir alkaloid olan *kapsaisin* (trans-f8-methyl-n-vanillyl-6-nonenamid), nöropeptid olan P maddesine bağlı ağrı iletimini etkiler. Kapsaisinli kremler, günde 3-4 kez uygulandıklarında el veya diz OA olan hastalarda eklem ağrısını azaltırlar (113).

Osteoartrit tedavisinde sistemik kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur. Lokal olarak verilen steroidler hyaluronik asit sentezini inhibe ederler, sinovyal permeabiliteyi ve buna bağlı olarak da effüzyon miktarını azaltırlar (114). İntraartiküler steroid enjeksiyonları 4-6 aydan daha kısa süreli aralıklarla yapılmamalı ve aynı ekleme yapılan enjeksiyonlar bir yılda 2-3'ü geçmemelidir.

Doğal veya sentetik olarak elde edilen hyaluronik asit (HA) derivelerinin intraartiküler olarak birer hafta ara ile 3-5 kez uygulanmasının diz OA tedavisinde etkin olduğu bildirilmektedir (115).

Etkilerinin oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte HA'ların sentezini uyardıkları, kırıkta yıkımını ve interlökin1 (IL-1)'e inflamatuvar cevabı baskıladıkları düşünülmektedir (116).

Glukozamin ve kondroitin sülfat başta olmak üzere tıbbi etkileri olduğu düşünülen diyet destekleyicisi olarak kabul edilen birçok ürün OA tedavisinde yoğun ilgi görmektedir.

Glukozamin, kırıkta proteoglikanları ve HA yapısında yer alan bir aminomonosakkarittir. Glukozamin sülfatın 1500 mg/gün dozda OA yakınmalarına olumlu etkisi yanında artiküler kırıkta hasardan koruduğu bildirilmiştir (117).

Çeşitli farmakolojik ajanların hayvan modellerinde proteolitik kırıkta yıkımını azalttığı ve/veya matris yapımını uyardığı gözlenmiştir. Böyle ajanlar "*kondroprotektif*" olarak adlandırılmaktadır. Kondroprotektif ajanlara örnek olarak glikozaminoglikan polisülfat, glikozaminoglikan peptid, pentosan polisülfat, tribenosid, tamoksifen, diacerhein, klorokin, hyaluronik asit, seks hormonları, glukokortikoidler, traneksamik asit, S-adenozil-L-methionin, bazı SOAII'lar, tetrasiklinler, süperoksit dismutaz, askorbik asit ve büyüme faktörleri verilebilir (118).

Cerrahi Tedavi

Osteoartritte elektif ortopedik cerrahi için primer neden şiddetli, dayanılmaz ağrıdır.

İkincil bir neden de bozuk olan fonksiyonun düzeltilmesidir. Uygulanan cerrahi yöntemler; eklem farelerinin çıkartılması, eklemlerin stabilizasyonu, eklemdaki kuvvetlerin yeniden dağıtılması (örn.osteotomi), nöral sıkışmanın rahatlatılması (örn. spinal stenoz, disk hernisi) ve eklem artroplastisidir (örn. total diz artroplastisi).

Artroskopik girişim genellikle ayırıcı tanıya yönelik olarak yapılır. Artroskopik cerrahi ise hasar görmüş menisküslerin tamirinde veya parsiyel olarak çıkarılmasında faydalıdır.

Artroplastinin uygun olmadığı durumlarda artrodez uygulanabilir. Ancak kalça ve diz gibi ağırlık taşıyan eklemlerde artrodezden kaçınılır.

2.4.FİBROMİYALJİ SENDROMU

Fibromiyalji sendromu (FMS) yaygın muskuloskeletal ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve çok sayıda hassas noktaların varlığı ile karakterize, etiyojisi tam aydınlatılmamış non artiküler, kronik bir romatizmal hastalıktır.

FMS'de kronik yaygın ağrı ve hassas noktaların varlığının yanısıra yorgunluk, kas iskelet sisteminde katılık, uyku bozukluğu, yumuşak dokularda şişlik hissi ve ekstremitelerde subjektif parestezi gibi semptomlar klinik tabloyu oluşturmaktadır. Ayrıca fibromiyaljili hastaların çoğunda baş ağrısı, dismenore, irritabl barsak sendromu, huzursuz bacak sendromu, sicca semptomları, raynaud fenomeni ve kadın üretral sendromu da tabloya eşlik etmektedir (119).

Epidemiyoloji

FMS en sık 40-60 yaş grubu kadınları etkiler. Hastaların %85-90'ını kadınlar oluşturur. Çocuklarda ve yaşlılarda klinik özellikler erişkin popülasyona benzerdir. FMS prevalansı %2-12 arasında bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %2 (kadınlarda %3.4, erkeklerde %0.5), Kanada'da %3.3 (kadınlarda %4.9, erkeklerde%1.6) oranında saptanmıştır. Toplum çalışmalarında, eğitim ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha sık FMS geliştiği bildirilmektedir (120).

Gelir düzeyi, eğitim seviyesi, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol tüketiminin sorgulandığı ve fibromiyalji ile ilişkisinin araştırıldığı McNally ve ark.'nın çalışmasında düşük gelir düzeyi olan kadın ve erkeklerde ve vücut kitle indeksi yüksek olan (VKİ > 30) kadınlarda daha yüksek oranlarda fibromiyalji bildirilmiştir. Hiç sigara içmemiş ve alkol almayan kadınlarda ise prevalans düşük bulunmuştur (121).

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Genetik Faktörler:

Genetik faktörlerin rolü olduğu aile, ikiz ve moleküler genetik çalışmaları ile gösterilmiştir. Ağrı eşiğinin düşük olması FMS hastalarının semptom olmayan birinci derece yakınlarında da görülmektedir (122).

COMPT gen polimorfizminin FMS’de kontrol grubuna göre farklı olduğu saptanmıştır (123).

5-HT_{2A} reseptör polimorfizmi saptanmış ve T/T genotipinin FMS’de ağrı şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (124). Serotonin transporter gen (5-HTT) polimorfizmi FMS’de olduğu gibi diğer birçok santral sensitivite sendromu ile ilişkili bulunmuştur. FMS’de S/S genotip sıklığı yüksek bulunmuştur (125).

Enfeksiyon ve İmmün Sistem

FMS’nin hepatit C, hepatit B, HIV ve kronik Lyme hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (126)

Travma

FMS’lilerin %14-23’ünde fiziksel yaralanma ve cerrahi sonrası hastalığın başlama öyküsü vardır (127).

Kronik bel ve boyun ağrısının ve kötü postürün FMS’nin ortaya çıkışında rolü olduğu düşünülmüştür (128). Servikal travma geçirenlerde FMS sıklığı %22 daha fazla bulunmuştur (129).

Kas Bozuklukları

FMS hastalarında postural kaslarda gevşeme güçlüğü ve performansta azalma saptanmıştır. Buna karşı dinamik ve izometrik kas kuvveti kontroller ile benzer bulunmuştur. FMS’de kaslarda oluşan intrinsik bozuklukların inaktivite ve ağrıya sekonder olduğu düşünülmektedir (130).

Uyku Bozuklukları

EEG bulgularında ortaya çıkarıldığı gibi en fazla uykunun 4. fazı bozulur ve bu GH (Growth Hormone) ve IGF-1'deki (İnsulin like Growth Factor) eksikliğin direkt bir sonucudur (131).

Bu hormonlar kas mikro travma tamirine katılırlar ve bu dokuların iyileşmesi uyku bozukluklarından etkilenebilir (132).

Nöroendokrin Bozukluklar

Çeşitli çalışmalar; bozulmuş sirkadyen ritimle ilgili olarak, özellikle akşamları yükselmiş kortizol düzeylerini göstermiştir. Bu hastalarda CRH'nin kronik hiposekresyonunun bir sonucu olarak, hem bazalde hem de strese cevap olarak yüksek ACTH hormon düzeyleri gösterilmiştir (133).

GH düzeyleri gün içinde normal olma eğilimindeyken, uyku sırasında azalır. Bu iki şekilde açıklanabilir. Birincisi; GH uykunun 4. evresinde salgılanır ve bu aşama fibromiyalji hastalarda bozulur. İkincisi; bu hastalarda ACTH tarafından indüklenen ve bir GH inhibitörü olan somatostatin yüksek düzeylerde bulunur (134).

Bu hastalar sıklıkla hipotiroidi semptomları gösterse de, tiroid hormon düzeyleri genellikle normaldir ve anormal TRH stimülasyon testi ile ilişkisini düşündüren bazı kanıtlar vardır (135).

Psikolojik Faktörler

İlişkili olduğu en yaygın bozukluklar anksiyete, somatizasyon, distimi, panik bozukluk, posttravmatik stres bozukluğu ve genel depresyondur (136).

Depresyon fibromiyalji ile diğer kas iskelet sistemi hastalıklarına göre daha sık birliktelik gösterir ve serotonin sistemindeki disfonksiyon rol oynayabilir (137). Depresyon fibromiyaljik semptomları kötüleştirir ve antidepresanlar fibromiyalji tedavisinin köşe taşı oluşturur (138).

Santral Sensitizasyon

Santral sensitivite sendromları benzer yapısal patoloji olmaksızın ortaya çıkan ve birbiri ile yer yer örtüşen bir grup sendromdur ve ortak mekanizma santral nöronlarda çeşitli sinaptik ve nörotransmitter aktivitelerin eksite olması ile oluşan santral sensitizasyondur. Santral sensitizasyonda ağrılı ve ağrısız uyaranlara karşı hipersensitivite vardır. Diğer bir özelliği ise ağrının uzun süre devam etmesidir (139).

Santral sensitivite sendromlarının benzer klinik özellikleri ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, ağrılı ve ağrısız uyaranlara karşı aşırı hassasiyet ve psikososyal sorunlardır. Bu grubun içinde yer alan sendromlar FMS, kronik yorgunluk sendromu, irritabl barsak sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, migren, temporamandibular eklem disfonksiyonu, miyofasiyal ağrı sendromu, huzursuz bacak sendromu, uyku sırasında periyodik bacak hareketleri, multipl kimyasal duyarlılığı, primer dismenore, kadın üretral sendrom, interstisyel sistit ve post-travmatik stres bozukluğudur (140).

Klinik Belirtiler

FMS'ye en sık eşlik eden semptomlar yorgunluk, uyku bozukluğu ve sabah sertliğidir. Değişik oranlarda görülen diğer semptomlar; baş ağrısı, irritabl barsak sendromu, subjektif şişlik hissi, dermatomal olmayan parestezi, psikolojik bozukluklar, dismenore, sık idrara çıkma, göğüs ağrısı, çene ağrısı, karın ağrısı, reynaud fenomeni, sicca semptomları, deri duyarlılığı, retiküler deri renk değişikliği, hipermobilete sendromu, huzursuz bacak sendromu, mitral valv prolapsusu ve belirgin fonksiyonel yetersizliktir (141).

Ağrıya eşlik eden önemli diğer bir yakınma da istirahatteki yaygın sertliktir. Bu yakınma özellikle sabahları daha fazladır ve bir iki saat kadar sürer. Fibromiyaljideki yaygın sabah sertliğine karşın romatoid artrit (RA) klasik sabah sertliği ise daha çok hastalanan eklemlerde (142).

Hastaların yaklaşık yarısında yumuşak doku şişliği hissi vardır. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerde dir. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir. FMS’de objektif şişlik bulunmaz.

Hastalar 8-10 saat uyumalarına rağmen dinlenemediklerini ve yorgun uyandıklarını söylerler. Basit aktiviteler bile yorgunluğu artırır ve zamanla sedanter bir yaşam biçimi geliştirirler (143).

Uykuya dalmada güçlük, gece sık uyanma gibi çeşitli uyku bozuklukları %72 sıklıkta yakınma nedenidir. Huzursuz bacak sendromu ve periyodik bacak hareketi bozukluğu varlığı uyku sorunlarına katkıda bulunur. Uyku bozukluğunun iyi bir göstergesi olan sabah yorgun kalkma oldukça yaygın bir semptomdur ve hastaların %75-90’ında görülür.

Sendroma Eşlik Eden Belirtiler

Fibromiyaljili hastalar genellikle mükemmeliyetçi, sinirli, huzursuz ve ifade güçlüğünde bir görünüm sergilemekle beraber, somatizasyon bozukluğu ve ruh çökkünlüğü de nadir değildir.

Konfüzyon, unutkanlık, konsantrasyon zorluğu, yakın geçmişi hatırlama zorluğu, kelimeleri hatırlama ve konuşma zorluğu, dokunma hassasiyeti FMS’li hastalarda karşılaşılan kognitif bozukluklar arasındadır (144).

Tipik, gerilim tipi baş ağrısı olarak adlandırılan fronto oksipital baş ağrısı görülebilir. Migren ve migren dışı baş ağrıları FMS’li hastalarda %28-58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir.

Premenstrüel sendrom ve dismenore sık görülen yakınmalardan biridir. %40-50 hastada görülür (145).

İrritabl barsak sendromuna %50’den fazla hastada rastlanabilir. İrritabl barsak sendromlu hastaların %30’unda da fibromiyalji tespit edilmiştir. Başlıca belirtileri konstipasyon, diyare, abdominal distansiyon ve karın ağrısıdır. Bu durum, motilitedeki substance P ve seratonin etkisinden veya L4-5 disk hastalığı ya da spinal stenozdan

kaynaklanabilir. Kadın üretral sendromu; sık miksiyon, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissidir, hastaların %12'sinde vardır (144).

Fibromiyaljili hastalar soğukta ekstremitelerinin renk değiştirip beyazlaştığını ifade ederler. ACR çok merkezli çalışmasında sıklık %9 saptanmışken (146), Gürer'in (147) çalışmasında %27,5 olarak bildirilmiştir. Hastalarda nörojenik ve trofik ödem, çene ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, fotosensitivite, mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu ve kas performansında azalma (148) gibi çeşitli semptomlar olabilir.

Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

FMS'de tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, biyokimya profili (kas enzimleri dahil), tiroid fonksiyon testleri ve romatoid faktör gibi rutin biyokimyasal testler, histolojik, elektromyografik ve konvansiyonel radyolojik çalışmalar genel olarak normaldir. FMS'de spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur.

Klinikleri benzer olan hipotiroidi, anemi, RA, Lyme hastalığı, AS ve skleroderma gibi romatolojik, otoimmün hastalıklar ve malignensi gibi durumlardan FMS'nin ayırıcı tanısını yapmak için tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri (T3, T4, TSH), SMA, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, Lyme testi ve diğer romatolojik testler değerlendirilmelidir (144).

Alfa 1 antitripsin (AAT) serumda yüksek konsantrasyonda bulunan antiinflamatuvar özelliğe sahip bir belirteçtir. AAT'de yetmezlik gelişmesiyle FMS gelişimi arasında bir ilişki saptanmıştır. Son çalışmalarda FMS'li hastaların serum ve biyopsi sonuçlarında anormal inflamatuvar profillerle karşılaşılması ve bu inflamasyon mediatörlerinin AAT ile inhibe ediliyor olması bu verileri desteklemektedir (149).

FMS'li hastalarda BOS incelemesine yönelik yapılan çalışma sonuçlarına göre sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, FMS hastalarında BOS'da substans P maddesi, homosistein ve sinir büyüme faktöründe artış, 3-metoksi,4-hidroksifeniletillen glikol (norepinefrin metaboliti) ve homovalinik asid (dopamin metaboliti) seviyelerinde

azalma tespit edilmiştir. Özellikle homosisteindeki bu artışla yorgunluk ilişkilendirilmiştir (150).

Direk grafi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), çok fazlı kemik sintigrafisi gibi tetkikleri içine alan çoğu radyolojik test FMS'de normal olarak bildirilmiştir. FMS'de yapılan radyolojik görüntülemeler daha çok periferik olarak kas yapıları ve santral olarak beyne yöneliktir (144).

PET ve fonksiyonel MRG çalışmalarında sağlıklı kontrollerle FMS hastalarının beyin aktiviteleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda sadece kortekste zararsız sensoriyel stimuluslar elde edilirken, FMS'li hastaların limbik yapılarının ağrısız stimuluslarla aktive edildiği görülmüştür (151).

FMS'li hastalarda lokal beyin morfolojisini saptamak için MRG ve voksele dayalı morfometrik görüntülemeler kullanılarak yapılan bir çalışmada; sağ superior temporal girus ve sol posterior talamusun gri maddesinde azalma, sol orbitofrontal korteks, sol serebellum ve bilateral striatumun gri maddesinde artış saptanmış ve bu durum kronik ağrı ile ilişkilendirilmiştir (152).

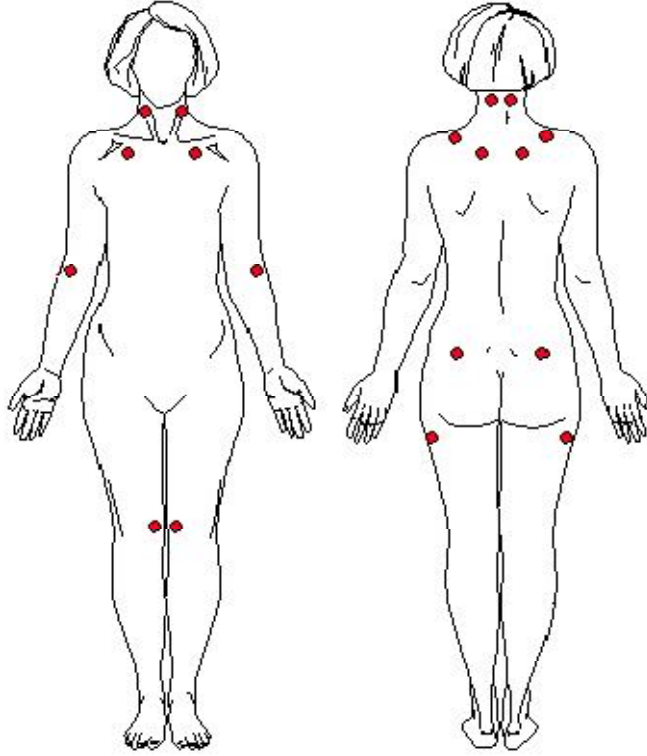
Uyku Değerlendirmesi

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında uykunun birinci evresinde alfa dalgalarında artış, uyku içciklerinde ve içciklerin frekans aktivitelerinde azalma, evre dört ve üçte delta dalgalarında azalma, uyanık kalma süresinde artma ve uyku süresinde azalma görülmüştür. Çoğu uyku EEG'si çalışması FMS'de anormal bulunmasına rağmen bazı çalışmalar normal olarak bildirilmiş, bazılarında da klinik durumla hiçbir korelasyonu olmadan uyku alfa-delta dalgalarında anormalliklere rastlanmıştır. Sonuç olarak FMS için spesifik bir uyku EEG bulgusu yoktur (144).

Tanı

Fibromiyalji Sendromu ACR 1990 Sınıflama Kriterleri

ACR 1990 sınıflama kriterlerinde öyküde yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, tipik semptomların varlığı ve fizik muayenede tanımlanmış 9 çift HN (Hassas Nokta) 'nın 11'inde hassasiyet saptanması ile FMS tanısı konulmaktadır (Ek 1). 1990 yılından bu yana tüm dünyada tanı için ACR kriterleri kullanılmaktadır (Şekil 4) (153).



Şekil 4: FMS'de hassas noktaların lokalizasyonu

Jeneralize hiperesteziden ayırt edebilmek için aynı zamanda kontrol noktaları da palpe edilmelidir. Bu noktalar ise; ön kol, ön kolun dorsal distal 1/3'lük kısmı, ayak dorsal 3. metatarsal bölge, el başparmağının tırnağı ve alnın ortasıdır.

Klinik uygulamalarda hastaların tümünde 11 HN saptanmayabilir ya da hastanın yaygın ağrısı 1990 kriterleri tanımına tam olarak uymayabilir. Ancak bu hastaların diğer klinik özellikleri FMS ile paralellik göstermektedir. Bu hastalara inkomplet FMS tanısı konulmalı ve FMS için önerilen tedavi yaklaşımı uygulanmalıdır (154).

ACR 2010 Tanı Kriterleri

Son 20 yıl boyunca, ACR 1990 sınıflama kriterleri ile ilgili olarak bir dizi pratik ve felsefi itiraz gündeme gelmiştir. En önemlileri HN sayımı ve yorumlanması ile ilgili eleştiriler olmuştur. İlişkili semptomların gözden kaçması ve ihmali olasılığıyla, fibromiyalji devamlı ve yaygın kas iskelet ağrısının aşırı ucunu temsil edebilir (156).

Wolfe ve ark. HN sayımı gerektirmeyen ve fibromiyalji semptomlarını değerlendirmek için bir şiddet skalası sağlayan 2010 ACR kriterleri için iki fazlı, çok merkezli bir çalışma üstlenmiştir. Fibromiyalji ve HN muayenesi deneyimi olan 32 hekim, 433 hastayı yeni ve eski fibromiyalji tanı kriterleriyle değerlendirmiş ve 396 kontrol grubuyla (inflamatuvar ağrısı olmayan) eşleştirmiştir. Fibromiyaljili ve diğer hastalar arasındaki 2 parametre iyi ayırt edilmiştir: Ağrılı vücut bölgelerinin sayısı olan “yaygın ağrı indeksi” ve bilişsel semptomlar, uyku, yorgunluk ve somatik semptomları ölçen “semptom şiddet ölçeği”.

2010 ACR kriterleri gelişirken, araştırmacılar kendi kendine teşhisi kolaylaştırmak için değil, fibromiyaljinin klinik tanısını kolaylaştırmak için çalışmış; kriterler eşlik eden semptomların şiddetinin klinik değerlendirmesini gerektirmiştir (157)(Ek 2).

2010 ACR kriterleri 2011 yılında yeniden düzenlenmiştir. Wolfe ve ark. WPI'daki 19 bölgeyi ve semptom şiddeti ölçeğindeki yorgunluk, yorgun uyanmak ve bilişsel problemleri korumuş, somatik semptomları modifiye etmiştir. Çok sayıda somatik semptom yerine, hastaların son 6 aydaki “karın ağrısı, depresyon ve baş ağrısını” evet/hayır şeklinde cevaplamaları istenmiştir (158). Modifiye kriterlerde, somatik semptom şiddetinin klinisyen tarafından değerlendirilmesi (hafif, orta, şiddetli) kaldırılmış, hastanın yanıtladığı “evet/hayır” şekline çevrilmiştir. Evet “1 puan”, hayır “0 puan” olarak belirlenmiş ve sorgulanan 3 somatik semptomdan (baş ağrısı, karın ağrısı, depresyon) alınan maksimum puan 3 olarak kaydedilmiştir. SSS ile elde edilen

maksimum puan değişmemiş, 2010 kriterlerinde olduğu gibi maksimum 12 puan olarak hesaplanmıştır.

2013 yılında ise Bennett ve arkadaşları tarafından ağrı lokalizasyon skoru ve semptom etki sorgulmasını içeren alternatif tanı kriterleri geliştirilmiştir (159)(Ek 3).

Tedavi

Hasta ve doktor açısından FMS tedavisi zor bir hastalıktır. Günümüzde FMS tedavisi, multidisiplinerdir. Hastalıkta patofizyolojik temeller anlaşılamadığı için tedavi hastalıktan çok, hastaya yöneliktir. Hasta eğitimi, psikoterapi, bilişsel davranış tedavileri, fiziksel tıp uygulamaları, egzersiz, hidroterapi ve medikal tedavi başlıca tedavi yöntemleridir (160).

Tedavinin amacı; ağrı kontrolü, uykunun düzenlenmesi, yorgunluk ve depresyon gibi duygu-durum bozukluklarının düzeltilmesidir (144).

Hastalığın belirtilerinin artmasına yol açan stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma, kötü postür ve obezitenin ortadan kaldırılmasına çalışılmalıdır.

Medikal tedavi

FMS tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Antidepresanlar
 - a. Trisiklik antidepresanlar
 - b. Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)
 - c. Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNGİ)
 - d. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)
2. Antikonvülzanlar
3. Analjezikler
4. Sedatif ve hipnotikler

FDA (Amerika Birleşik Devleti gıda ve ilaç uygulamaları) onaylı ilaçlar:

1. Pregabalin (2007)
2. Duloksetin (2008)
3. Milnasipran (2009) (161)

Trisiklik Antidepresanlar (TSA)

Birçok TSA, geri alımı bloke ederek serotonin ve NE konsantrasyonlarını artırır. Ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) gibi katyon kanallarını da inhibe ederek glutamaterjik nörotransmisyonu bloke eder ve analjezi sağlarlar.

TSA'ların, özellikle de amitriptilin ve siklobenzaprinin fibromiyalji ile ilgili ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk tedavisindeki etkinliği randomize kontrollü çalışmalarla (RKÇ) desteklenmiştir (161).

Trisikliklerin fibromiyaljideki etkinliği depresyon üzerine olan etki nedeniyle değildir. Çünkü depresyon için kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlar kullanılmaktadır. İyileşme hızlı olup, bu etki 2-4 hafta boyunca daha belirgindir. Genellikle amitriptilin, gece yatarken 10-50 mg dozunda önerilir. 10 mg amitriptilin gibi düşük dozların gece yatmadan 1-3 saat önce verilmesiyle tedaviye başlanır. Doz, 2 haftadan sonra artırılabilir. Doz artışı 2 haftalık aralarla 5 mg olacak şekilde yapılır. Eğer başarılı olursa birkaç ay boyunca tedaviye devam edilir. Başarısızsa 4-6 haftalık bir süreden sonra tedavi kesilir. Amitriptilinin ağrı, uyku bozukluğu, hasta ve hekime göre global değerlendirme ve manuel duyarlı nokta skoru açısından plasebo ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) göre belirgin şekilde üstün olduğu saptanmıştır (162). Amitriptilinin yan etkileri; ağız kuruluğu, konstipasyon, sıvı retansiyonu, kilo alma, konsantrasyon güçlüğü, halsizlik ve sersemliktir (144).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSGİ)

Genel olarak FMS tedavisinde SSGİ'nin standart antidepresan dozu kullanılır. Farmakolojik olarak bazı TSA'lara benzer şekilde serotonin ve NE geri alımını inhibe ederler, bu analjezik etkilerini artıran bir özelliktir. TSA'lardan farklı olarak diğer reseptör sistemlerinde anlamlı aktivite göstermezler, bu nedenle yan etkileri daha azdır. Özellikle duygudurum üzerine etkileri belirgindir. Ancak TSA'lara kıyasla ağrı, uyku ve yorgunluğa etki büyüklükleri daha az güçlüdür. SSGİ kronik gerilim tipi baş ağrısı profilaksisinde etkili görünmektedir.

Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNGİ)

SNGİ, NE geri alımında serotonin kadar iyi etki göstererek analjezi sağlarlar ve eski TSA'lerden daha iyi tolere edilirler. ABD'de ilk kullanılan SNGİ olan venlafaksin; yüksek dozlarda NE geri alımı üzerinde önemli etkiye sahip olabilir ve bu yüksek dozlarda kullanıldığında fibromiyaljide yararlı olabilir (163).

Duloksetin 2008'de, milnacipran ise 2009'da FMS'de kullanım için Food and Drug Administration (FDA) onayı almışlar ve tedavide birinci seçenek ilaç olarak önerilmektedirler (164).

Duloksetinin ağrı üzerindeki etkinliği duygudurum üzerindeki etkinliğinden bağımsızdır, bölünmüş dozlarda uygulama ile tek doz uygulama arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark yoktur ve tolerans için 30 mg'lık dozla başlanması ve 60 mg/gün veya 120 mg/günlük dozlarda kullanımı önerilmektedir (165).

Bulantı, ağız kuruluğu, terleme, baş dönmesi, baş ağrısı, uyumama, konstipasyon ve yorgunluk yan etkilerinden dolayı ilacı bırakma oranı %21 olarak bildirilmektedir (166).

Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)

TSA'lar ve SSGİ'lerden farklı olarak, monoamin düzeylerini nörondan salınımdan sonra yıkımlarını bloke ederek artırırlar. Moklobemid kronik yorgunluk sendromunun tedavisinde etkili bulunmuştur. Pirlindol ise uyku, ağrı, yorgunluk ve duygudurum üzerine yararlı etkiler göstermiştir. MAOI atipik depresyon tedavisinde TSA'lardan daha etkindirler (144).

Antikonvülzanlar

FMS tedavisinde kullanılan antikonvülzanlar pregabalin ve gabapentindir.

Pregabalin voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2$ - δ alt ünitesine bağlanır, depolarizasyon esnasında Ca akımını azaltır ve glutamat, NE, P maddesi salınımını

azaltır. Bu durum, hayvan modellerinde pregabalinin analjezik, antikonvülzan ve anksiyolitik etkisini açıklayabilir (167).

FMS’de kullanım için 2007 yılında FDA onayı alan ve tedavide birinci seçenek olarak önerilen pregabalin ile yapılan RKÇ’de ağrı, yorgunluk ile uyku bozukluğunu düzelttiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (168).

En sık bildirilen yan etkiler sersemlik ve uyku hali olup, altı aylık takip süresiyle yapılan çalışmalarda bu yan etkilerin giderek azaldığı bildirilmiştir (169).

Gabapentin $\alpha 2$ - δ liganttır. İnflamatuvar yanıt ve sinir hasarının indüklediği anormal hipersensitiviteyi (allodini ve hiperaljezi) azaltmada etkili bulunmuştur. Arnold ve ark. 12 hafta süreli randomize, plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada; 1200-2400 mg/gün gabapentinin FMS’li hastalarda ağrı tedavisinde güvenli ve etkin olduğunu göstermişlerdir (170).

Analjezikler

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların (SOAİİ) tek başına etkinliğini gösteren veri bulunamamıştır. Yine kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda, 20 mg prednizolon uygulaması plaseboya göre etkisiz bulunmuştur (171).

Tramadol (parasetamol ile veya parasetamol olmaksızın) FMS tedavisinde etkin bulunmuştur (172).

Sedatif ve Hipnotikler

Zopiklon ve zolpidem gibi benzodiazepin olmayan hipnotiklerin FMS’de kullanımına ilişkin çalışmalar mevcuttur. Bu ajanlar uykuda ve olasılıkla yorgunlukta düzelme sağlarlar, fakat ağrı veya fonksiyonda hiçbir iyileşme bulunmamıştır (173).

Egzersiz

Yapılan çalışmalarda aerobik, güçlendirme, germe, gevşeme egzersizleri ile akuatik egzersizlerin etkinlikleri araştırılmış ve egzersizin FMS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (174).

FMS’de egzersizin temel amaçları stresin azaltılması, bozulmuş postürün düzeltilmesi, dayanıklılığın artırılması ve kardiyovasküler enduransın restorasyonudur (175).

Günümüzde FMS tedavisinde düşük yoğunluklu aerobik egzersizler ve diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilen egzersiz programları önerilmektedir.

Fizik Tedavi Ajanları

Sıcak uygulama ve kriyoterapi gibi fizik tedavi ajanlarının, FMS’nin akut alevlenme dönemlerinde uygulanması önerilmektedir ve yapılan çalışmalarda etkinliklerine dair düşük düzey kanıtlar mevcut olup genellikle germeyi fasilite etmek ve kas tonusunu azaltmak için kullanılmaktadırlar (176).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma prospektif, grup kontrollü bir çalışma olarak planlandı. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne başvuran Modifiye Newyork kriterlerini karşılayan 40 AS hastası, ACR kriterlerine göre tanı almış 40 OA hastası, 2010 ACR kriterlerine göre klinik olarak fibromiyalji sendromu (FMS) tanısı almış 40 hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Mevsimsel 25(OH) vitamin D yazın temmuz, ağustos ve eylül aylarında kışın aralık, ocak ve şubat aylarında ölçüldü. AS hastalarında BASDAİ (Ek 4), OA hastalarında WOMAC (Ek 5), FMS tanılı hastalarda fibromiyalji etki anketi (FIQ) (Ek 6) ve hastane anksiyete depresyon ölçeği (Ek 7) hesaplandı. Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri high pressure liquid chromatography (HPLC) yöntemiyle ölçüldü. Ayrıca değerlendirmeye alınan tüm bireylerde demografik bilgileri, diyet alışkanlıklarını, laboratuvar tetkiklerini (ESH,

CRP), görsel analog skasını (VAS), yorgunluk skalasını, hastanın hastalığı global değerlendirme skalasını ve doktorun hastalığı global değerlendirme skalasını içeren kontrol grubu değerlendirme formu dolduruldu.

Hastalar 2014 yılının temmuz, ağustos ve eylül aylarında birinci ziyaret ve 2014 yılının aralık ayı ile 2015 yılının ocak ve şubat aylarında ikinci ziyaret olmak üzere iki kez değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- 1- 65 yaş ve üstü hastalar
- 2- Aktif karaciğer hastalığı ve siroz varlığı
- 3- Böbrek yetmezliği ve aktif renal hastalığı olan hastalar
- 4- Malignite varlığı
- 5- Geçirilmiş kalça ve diz ameliyatı öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

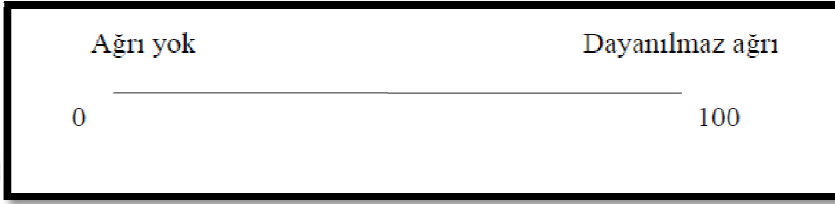
Değerlendirmeye alınan tüm bireylerde demografik bilgileri, alışkanlıkları, laboratuvar tetkiklerini, görsel analog skasını (VAS), yorgunluk skalasını, hastanın hastalığı global değerlendirme skalasını ve doktorun hastalığı global değerlendirme skalasını içeren kontrol grubu değerlendirme formu (Ek-8) dolduruldu.

Ağrı şiddeti 10 cm uzunluğunda Görsel Analog Skala (VAS) kullanılarak değerlendirildi. Ağrı için hastalara son bir hafta içinde hissettiğiniz ağrının şiddeti nedir? sorusu yöneltilerek hastalardan ağrılarının şiddetine göre skalayı işaretlemesi istendi ve işaretlenen skala 0 ile 10 cm arasında değerlendirildi. Yorgunluk şiddeti, hastanın hastalığı global değerlendirmesi ve doktorun hastalığı global değerlendirmesi de 10 cm uzunluğunda VAS kullanılarak benzer şekilde değerlendirildi.

Vizüel Analog Skala (VAS)

Vizüel Analog Skala (VAS) 10 cm boyutunda yatay bir çizgiden oluşur. Bu çizginin sol ucunda *Ağrı yok*, sağ ucunda ise *Dayanılmaz ağrı* ibaresi yer alır. Hasta bu çizgi

üzerinde kendi ağrısını yansıtacak şekilde işaretleme yapar ve işaretlediği noktanın sol uca olan uzaklığı ölçülür, puan olarak kaydedilir (Şekil 5). Bu parametre ile sayısal ölçümü yapılamayan değerler sayısal hale dönüştürülmüş olur. VAS basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal düzeyde araç gerektiren bir yöntemdir. Farmakolojik ve nonfarmakolojik işlemlere hassastır.



Şekil 5. Vizüel Analog Skala

Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI)

BASDAI, AS'li hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek için geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir. BASDAI 10 cm'lik görsel analog skalası kullanılarak oluşturulmuştur. AS'li hastalarda 5 major semptomu sorgulayan ve semptomlara eşit ağırlık verebilmek için sabah sertliğini içeren 2 soru ile birlikte toplam 6 sorudan meydana gelmektedir. BASDAI skoru yükseldikçe hastalık aktivitesi de artmaktadır (177)(Ek 4).

Western Ontario ve McMaster Üniversitesi Osteoartrit İndeksi (WOMAC)

Diz OA'da en sık kullanılan hastalığa spesifik yaşam kalitesi ölçütü olan ve OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) tarafından önerilen WOMAC (The Western Ontario and Mc Master University Osteoarthritis Index), 1986'da yılından bu yana OA'lı hastaların değerlendirilmesinde kabul görmüş, Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Tüzün ve ark. tarafından yapılmıştır (178). WOMAC, diz ve kalça osteoartritin derecesini, eklemdeki ağrı, katılık ve fonksiyonel kısıtlılığın günlük

yaşamdaki aktivitelerde oluşturduğu zorluk durumuna göre değerlendirilmek için geliştirilmiştir. Hastanın son 48 saatlik süredeki durumunun 0-4 arası puan verilen skala üzerine kaydedildiği toplam 24 sorudan oluşan WOMAC indeksi üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölüm WOMAC ağrı indeksi, ikinci bölüm WOMAC sabah ve gün içerisindeki eklem sertliği indeksi, son bölüm ise WOMAC fonksiyonel indeksidir. WOMAC indeksinde 0= Ağrı yok/kısıtlılık yok, 1= hafif ağrı/kısıtlılık, 2= orta derecede ağrı/kısıtlılık, 3= şiddetli ağrı/kısıtlılık, 4= çok şiddetli ağrı/kısıtlılık şeklinde ifade edilmektedir. Skor yükseldikçe hastanın durumu kötüleşmektedir (Ek 5).

Fibromiyalji Etki Anketi

Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), fibromiyaljide fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir (Ek 6). 1991 yılında Burckhardt ve ark. (179) tarafından geliştirilen bu ölçek, 2005'te Bennett (180) tarafından yeniden düzenlenmiştir. Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2000'de Sarmer ve ark. (181) tarafından yapılmıştır. FEA, 10 madde içerir. Sorgulamada ilk madde alışveriş yapma, çamaşır yıkama, yemek yapma, yatak düzeltme, elle bulaşık yıkama, elektrik süpürgesi ile halı süpürme, birkaç blok yürüme, arkadaş/akraba ziyareti, bahçe işleri, araba kullanma ve merdiven çıkma şeklindeki 11 adet günlük yaşam aktivitesinin, 0-3 üzerinden değerlendirildiği bir skalayı içerir. Cevaplar 0: her zaman 1: çoğu zaman 2: ara sıra 3: asla şeklinde Likert tipi skala ile ölçülür. İkinci madde geçen hafta boyunca hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısını belirlerken, üçüncü madde hastanın hastalık nedeniyle geçen hafta boyunca işe gidemediği ya da ev işlerini yapamadığı gün sayısını sorgular. Diğer yedi madde ise; geçen hafta süresince hastaların ağrı şiddeti, iş yapabilme düzeyleri, yorgunluk, uyku sonrası dinlenmiş olma hali, tutukluk, anksiyete ve depresyon durumlarını VAS ile değerlendirmeye yöneliktir (179). Toplam FEA skoru maksimum 100'dür. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini gösterir.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HAD, Hospital Anxiety and Depression Scale)

Bedensel hastalığı olan hastalar ve birinci basamak sağlık hizmetine başvuranlarda anksiyete ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiş bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Türkçeye çevrilmiş, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (182). Anksiyete (HAD-A) ve depresyon (HAD-D) alt ölçekleri vardır. Toplam 14 soru içerir. Bunların yedisi (tek sayılar) anksiyeteyi ve diğer yedisi (çift sayılar) depresyonu ölçmektedir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlar. Türkiye’de yapılan çalışma sonunda anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10/11, depresyon alt ölçeği için ise 7/8 bulunmuştur. Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk grubu olarak değerlendirilirler. Hastaların her iki alt ölçekten alabilecekleri en düşük puan 0 iken en yüksek puan 21’dir (Ek 7).

4. VERİLERİN ANALİZİ

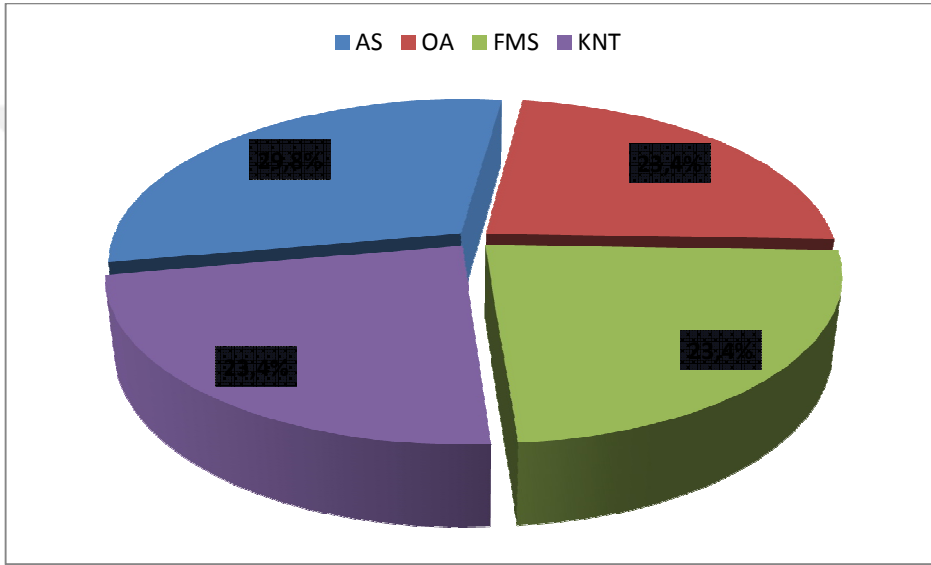
Verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statics Version 22 paket programında yapıldı. Kategorik verilerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher’s Exact test; sürekli değişkenler normal dağılıma uygun olmadığından (Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk $p<0,05$) verilerin ikiden fazla grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H (post hoc Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U), yaz değerleri ile kış değerlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks istatistiksel analizleri kullanıldı. Değişkenlerin birbiri ile ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya her gruptan 40 gönüllü katılımcı olmak üzere toplam 160 katılımcı alındı. Katılımcılardan 53 hastanın ikinci kontrole gelmemesi nedeni ile AS grubundan 8, OA grubundan 15, FMS grubundan 15 ve kontrol grubundan 15 kişi eksilerek toplam 107 katılımcı değerlendirilmeye alındı. 107 katılımcının 32’si AS, 25’i OA, 25’i FMS ve 25’i kontrol grubundan oluşmaktaydı (Tablo 1, Grafik 1).

Tablo 1: Olguların gruplara göre dağılımı

Grup	n	%
AS	32	29,8
OA	25	23,4
FMS	25	23,4
KNT	25	23,4
Total	107	100,0



Grafik 1: Olguların gruplara göre dağılımı

Katılımcıların 37'si erkek (%34,6), 70 tanesi kadın katılımcıdan oluşmaktaydı (Tablo 2). AS grubundaki katılımcıların 27'si erkek 5'i kadın, OA grubundaki katılımcıların 2'si erkek 23'ü kadın, FMS grubundaki katılımcıların 1'i erkek 24'ü kadın, kontrol grubundaki katılımcıların 7'si erkek 18'i kadın idi ve olguların gruplara göre cinsiyet oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$).

Tablo 2: Olguların gruplara göre cinsiyet oranları dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Erkek	27 (84,4)	2 (8)	1 (4)	7 (28)	37 (34,6)	0,001
Kadın	5 (15,6)	23 (92)	24 (96)	18 (72)	70 (65,4)	

Pearson Chi-Square

Yaş ve VKİ değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$, $p = 0,004$) (Tablo 3). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U analizinde, AS, OA ve FMS grup olgularının yaşları birbirlerinden; kontrol grubu olguların yaşları OA grubu olguların yaşlarından istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

AS grup olgularının VKİ değerleri FMS ve kontrol grubu olguların VKİ değerlerinden daha düşük saptandı.

Tablo 3: Gruplara göre yaş ve VKİ değerleri ortalama dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaş	38,59±8,62	56,92±4,73	46,12±7,46	44,52±13,96	<0,001
VKİ	27,52±3,81	29,75±3,96	30,92±4,43	31,77±4,64	0,004

Kruskal Wallis H analizi

Kontrol grubunda eğitim düzeyi yüksek iken diğer gruplarda eğitim düzeyi düşüktü (Tablo 4). Olguların gruplara göre eğitim durumları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0,001$).

Tablo 4: Olguların gruplara göre eğitim durumları dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Okur yazar değil	1 (3,1)	4 (16)	1 (4)	0 (0)	6 (5,6)	
İlkokul	16 (50)	17 (68)	15 (60)	9 (36)	57 (53,3)	
Ortaokul	7 (21,9)	0 (0)	1 (4)	2 (8)	10 (9,3)	0,001
Lise	5 (15,6)	1 (4)	7 (28)	4 (16)	17 (15,9)	
Üniversite	3 (9,4)	3 (12)	1 (4)	10 (40)	17 (15,9)	

Fisher's Exact test

AS grubunda 17 kişi, OA grubundan 3 kişi, FMS grubundan 8 kişi ve kontrol grubundan 5 kişi toplam 33 kişi (%30,8) sigara kullanmaktaydı (Tablo 5). AS grubunda sigara içme oranı yüksek iken diğer gruplarda düşüktü. Olguların gruplara göre sigara kullanma oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$).

Tablo 5: Olguların gruplara göre sigara kullanma oranları dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hiç	7 (21,9)	15 (60)	7 (28)	12 (48)	41 (38,3)	
Uzun süre önce bırakmış	8 (25)	7 (28)	10 (40)	8 (32)	33 (30,8)	
Nadiren	11 (34,4)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	12 (11,2)	0,001
Günde bir adetten fazla	6 (18,8)	3 (12)	7 (28)	5 (20)	21 (19,6)	

Fisher's Exact test

Katılımcılardan sadece AS grubundan 2 kişi günde bir kadehten fazla alkol kullanmaktaydı (Tablo 6). Olguların gruplara göre alkol kullanma oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 6: Olguların gruplara göre alkol kullanma oranları dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hiç	14 (43,8)	21 (84)	13 (52)	15 (60)	63 (58,9)	0,093
Uzun süre önce bırakmış	10 (31,3)	2 (8)	5 (20)	6 (24)	23 (21,5)	
Nadiren	6 (18,8)	2 (8)	7 (28)	4 (16)	19 (17,8)	
Günde bir kadehten fazla	2 (6,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)	

Fisher's Exact test

Olguların gruplara göre güneşlenme oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 7).

Tablo 7: Olguların gruplara göre güneşlenme oranları dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hiç	12 (37,5)	12 (48)	15 (60)	14 (56)	53 (49,5)	0,757
Bir ay	14 (43,8)	8 (32)	6 (24)	8 (32)	36 (33,6)	
İki ay	2 (6,3)	2 (8)	2 (8)	0 (0)	6 (5,6)	
Üç ay	4 (12,5)	3 (12)	2 (8)	3 (12)	12 (11,2)	

Fisher's Exact test

Olguların gruplara göre besinlerle kalsiyum alım oranları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 8).

Tablo 8: Olguların gruplara göre besinlerle kalsiyum alım oranları dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Süt	2 (6,3)	3 (12)	0 (0)	6 (24)	11 (10,3)	0,240
Yoğurt	12 (37,5)	4 (16)	10 (40)	5 (20)	31 (29)	
Peynir	9 (28,1)	5 (20)	4 (16)	5 (20)	23 (21,5)	
Peynir+yoğurt	7 (21,9)	9 (36)	8 (32)	6 (24)	30 (28)	
Süt+peynir+yoğurt	2 (6,3)	4 (16)	3 (12)	3 (12)	12 (11,2)	

Fisher's Exact test

Olguların gruplara göre kahve alışkanlıkları dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 9).

Tablo 9: Olguların gruplara göre kahve alışkanlıkları dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Evet	2 (6,3)	0 (0)	1 (4)	3 (12)	6 (5,6)	0,406
Hayır	30 (93,8)	25 (100)	24 (96)	22 (88)	101 (94,4)	

Fisher's Exact test

FMS tanılı hastaların hiçbirinde osteoporoz tanısı mevcut değilken OA tanılı hastalarda %28 oranında osteoporoz tanısı mevcuttu (Tablo 10). Olgularda gruplara göre osteoporoz oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,014$).

Tablo 10: Olgularda gruplara göre osteoporoz oranları

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Evet	4 (12,5)	7 (28,0)	0 (0)	6 (24,0)	17 (15,9)	0,014
Hayır	28 (87,5)	18 (72,0)	25 (100)	19 (76,0)	90 (84,1)	

Fisher's Exact test

Olgularda gruplara göre kırık oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 11).

Tablo 11: Olgularda gruplara göre fragil kırık oranları

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Yok	30 (93,8)	23 (92)	24 (96)	24 (96)	101 (94,4)	1,000
Ön kol	2 (6,3)	2 (8)	1 (4)	1 (4)	6 (5,6)	

Fisher's Exact test

En fazla balık tüketimi AS grubundaki hastalarda görüldü (Tablo 12). Olgularda gruplara göre balık tüketim oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,011$).

Tablo 12: Olgularda gruplara göre balık tüketim oranları

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hiç	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	
Haftada bir	14 (43,8)	10 (40)	10 (40)	8 (32)	42 (39,3)	
Ayda bir	12 (37,5)	8 (32)	7 (28)	16 (64)	43 (40,2)	0,011
Altı ayda bir	2 (6,3)	7 (28)	8 (32)	1 (4)	18 (16,8)	
Yılda bir	3 (9,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	

Fisher's Exact test

Ek sistemik hastalıklar en fazla OA grubundaki hastalarda gözlenirken en az AS grubunda saptandı. En sık görülen sistemik hastalık tiroid fonksiyon bozukluğu (Tablo 13). Olgularda gruplara göre ek hastalık oranları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,012$).

Tablo 13: Olgularda gruplara göre ek sistemik hastalık oranları

	AS	OA	FMS	KNT	Total	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Yok	28 (87,5)	12 (48)	19 (76)	21 (84)	80 (74,8)	
Hipertansiyon	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	3 (2,8)	
Kalp	1 (3,1)	2 (8)	2 (8)	1 (4)	6 (5,6)	
Diyabet	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0,012
Hipertansiyon+kalp	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	2 (1,9)	
Hipertansiyon+DM	1 (3,1)	5 (20)	1 (4)	0 (0)	7 (6,5)	
Troid	1 (3,1)	4 (16)	3 (12)	0 (0)	8 (7,5)	

Fisher's Exact test

Ortalama PTH değerleri en yüksek 54,52 ($\pm 18,74$) ile kontrol grubunda, en düşük 43,3 ($\pm 15,72$) değeri ile OA grubunda saptandı. Ortalama CRP değerleri en yüksek AS grubunda, en düşük ise OA ve kontrol grubundaydı. Ortalama

sedimentasyon değeri en yüksek 20,24 ($\pm 13,65$) ile OA grubunda, en düşük 17,34 ($\pm 15,48$) ile AS grubundaki hastalarda saptandı (Tablo 14). Kalsiyum ve fosfor değerleri birbirine yakındı. Olguların laboratuvar değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 14: Gruplara göre laboratuvar değerleri ortalama dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	p
	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	
Kalsiyum	9,39 \pm 0,51	9,19 \pm 0,47	9,04 \pm 0,67	9,12 \pm 0,78	0,147
Fosfor	3,5 \pm 0,63	3,62 \pm 0,63	3,5 \pm 0,58	3,54 \pm 0,81	0,841
PTH	48,1 \pm 16,88	43,3 \pm 15,72	52,28 \pm 19,3	54,52 \pm 18,74	0,147
CRP	1,19 \pm 2,37	0,62 \pm 0,61	0,67 \pm 1,01	0,62 \pm 1,09	0,062
Sedimentasyon	17,34 \pm 15,48	20,24 \pm 13,65	18,68 \pm 11,69	20 \pm 13,43	0,529

Kruskal Wallis H analizi

En düşük yaz vitamin-D değerleri 19,23 \pm 7,25 ile OA grubunda, en yüksek ise 25,88 \pm 10,2 ile kontrol grubunda idi. Kış Vitamin-D düzeyleri en düşük AS grubunda, en yüksek kontrol grubunda idi (Tablo 15, Grafik 2). Yaz ve kış vitamin-D değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

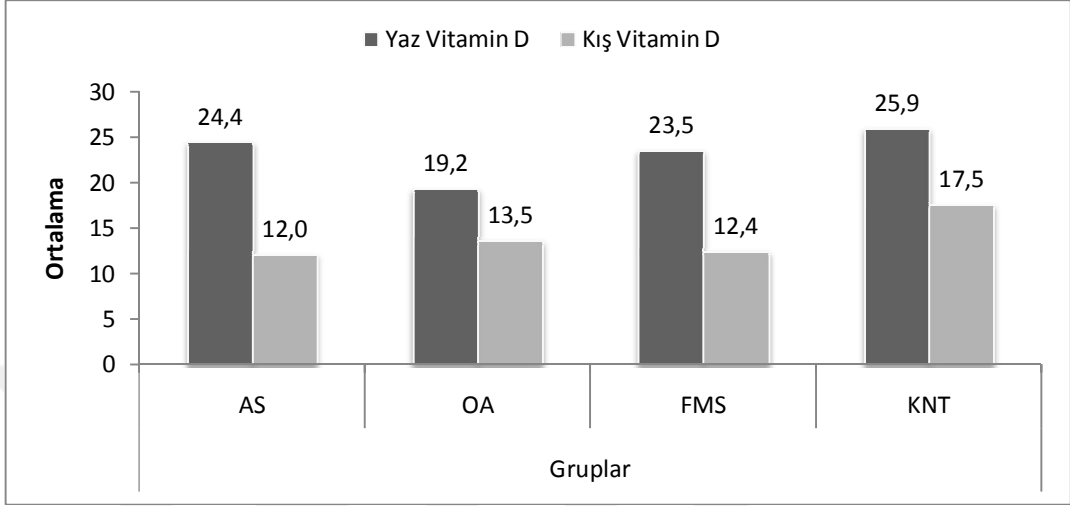
AS, OA, FMS ve KNT gruplarındaki yaş ve kış Vitamin-D değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,001$).

Tablo 15: Gruplara göre yaz ve kış aylarındaki ortalama vitamin-D değerlerinin karşılaştırılması

	AS	OA	FMS	KNT	p*
	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	Ort. \pm SS	
YazD	24,38 \pm 10,54	19,23 \pm 7,25	23,46 \pm 15,44	25,88 \pm 10,2	0,102
KışD	12,04 \pm 7,23	13,53 \pm 8,19	12,38 \pm 7,09	17,54 \pm 11,04	0,115

p** 0,001 0,001 0,001 0,001

*Kruskal Wallis H analiz, **Wilcoxon Signed Ranks analizi



Grafik 2- Gruplara göre yaz ve kış aylarındaki ortalama vitamin-D değerlerinin karşılaştırılması

Yaz ortalama VAS değeri AS grubunda $4,14 \pm 2,84$ cm, OA grubunda $5,68 \pm 1,35$ cm, FMS grubunda $5,84 \pm 2,06$ cm, kontrol grubunda ise $2,36 \pm 1,8$ cm olarak bulundu. En yüksek yaz VAS değeri FMS grubunda saptandı. Kış ortalama VAS değeri AS grubunda $3,64 \pm 2,81$ cm, OA grubunda $6,48 \pm 1,36$ cm, FMS grubunda $7,36 \pm 1,75$ cm, kontrol grubunda ise $3,36 \pm 1,89$ cm olarak bulundu. En yüksek kış VAS değeri yine FMS grubundaydı (Tablo 16).

Yaz ve kış VAS değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U analizinde;

Kontrol grubu olguların yaz VAS değerleri OA ve FMS grubu olguların yaz VAS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

Kontrol ve AS grubu olguların kış VAS değerleri OA ve FMS grubu olguların kış VAS değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

OA, FMS ve KNT gruplarındaki yaş ve kış VAS değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). AS grup olgularının yaş ve kış VAS değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 16: Gruplara göre yaz ve kış VAS değerleri ortalama dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	p*
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
YazVAS	4,14±2,84	5,68±1,35	5,84±2,06	2,36±1,8	<0,001
KışVAS	3,64±2,81	6,48±1,36	7,36±1,75	3,36±1,89	<0,001
p**	0,410	0,001	0,001	0,001	

*Kruskal Wallis H analiz, **Wilcoxon Signed Ranks analizi

Yaz hastalık global değerleri AS grubunda $4,7\pm3,17$ cm, OA grubunda $5,68\pm1,35$ cm, FMS grubunda $6\pm1,98$ cm, kontrol grubunda ise $2,28\pm1,72$ cm olarak bulundu. Kış hastalık global değerleri AS grubunda $4,16\pm2,67$ cm, OA grubunda $6,52\pm1,36$ cm, FMS grubunda $7,56\pm1,45$ cm, kontrol grubunda ise $3,36\pm1,89$ cm olarak bulundu (Tablo 17). Hem yaz ve kış hastalık global değerleri en yüksek FMS grubundaydı. Yaz ve kış hastalık global değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U analizinde;

Kontrol grubu olguların yaz hastalık global değerleri AS, OA ve FMS grubu olguların yaz hastalık global değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

Kontrol ve AS grubu olguların kış hastalık global değerleri OA ve FMS grubu olguların kış hastalık global değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

OA, FMS ve KNT gruplarındaki yaş ve kış hastalık global değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). AS grup olgularının yaş ve kış hastalık global değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 17: Gruplara göre yaz ve kış hastalık global değerleri ortalama dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	p*
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaz hastalık global	4,7±3,17	5,68±1,35	6±1,98	2,28±1,72	<0,001
Kış hastalık global	4,16±2,67	6,52±1,36	7,56±1,45	3,36±1,89	<0,001
p**	0,411	0,001	0,001	0,001	

*Kruskal Wallis H analiz, **Wilcoxon Signed Ranks analizi

Yaz doktor global değerleri AS grubunda 4,05±2,2 cm, OA grubunda 5,68±1,35 cm , FMS grubunda 5,68±1,49 cm , kontrol grubunda ise 2,36±1,7 cm olarak bulundu. En yüksek değerler OA ve FMS grubundaydı. Kış doktor global değerleri AS grubunda 3,75±2,45 cm, OA grubunda 6,48±1,36 cm, FMS grubunda 7,2±1 cm, kontrol grubunda ise 3,44±1,89 cm olarak bulundu. En yüksek değerler FMS grubundaydı (Tablo 18). Yaz ve kış doktor global değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U analizinde;

Kontrol grubu olguların yaz doktor global değerleri AS, OA ve FMS grubu olguların yaz doktor global değerlerinden; AS grubu olguların yaz doktor global değerleri OA ve FMS grubu olguların yaz doktor global değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

Kontrol grubu olguların kış doktor global değerleri OA ve FMS grubu olguların kış doktor global değerlerinden; AS grubu olguların kış doktor global değerleri OA ve FMS grubu olguların kış doktor global değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

OA, FMS ve KNT gruplarındaki yaz ve kış doktor global değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,001). AS grup olgularının yaz ve kış doktor global değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05).

Tablo 18: Gruplara göre yaz ve kış doktor global değerleri ortalama dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	p*
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
Yaz doktor global	4,05±2,2	5,68±1,35	5,68±1,49	2,36±1,7	<0,001
Kış doktor global	3,75±2,45	6,48±1,36	7,2±1	3,44±1,89	<0,001
p**	0,600	0,001	0,001	0,001	

*Kruskal Wallis H analiz, **Wilcoxon Signed Ranks analizi

Yaz yorgunluk değerleri AS grubunda 4,7±3,17 cm, OA grubunda 5,68±1,35 cm, FMS grubunda 6,6±1,8 cm, kontrol grubunda ise 2,76±2,18 cm olarak bulundu. En yüksek değerler FMS grubundaydı. Kış yorgunluk değerleri AS grubunda 4,16±2,67 cm, OA grubunda 6,64±1,38 cm, FMS grubunda 8,2±1,22 cm, kontrol grubunda ise 3,84±2,15 cm olarak bulundu. En yüksek değerler yine FMS grubundaydı (Tablo 19). Yaz ve kış yorgunluk değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Farkın hangi gruplardan kaynaklandığını bulmak için yapılan Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U analizinde;

Kontrol grubu olguların yaz yorgunluk değerleri OA ve FMS grubu olguların yaz yorgunluk değerlerinden; AS grubu olguların yaz yorgunluk değerleri FMS grubu olguların yaz yorgunluk değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

Kontrol grubu olguların kış yorgunluk değerleri OA ve FMS grubu olguların kış yorgunluk değerlerinden; AS grubu olguların kış yorgunluk değerleri OA ve FMS grubu olguların kış yorgunluk değerlerinden; OA grubu olguların kış yorgunluk değerleri FMS grubu olguların kış yorgunluk değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

OA, FMS ve KNT gruplarındaki yaş ve kış yorgunluk değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). AS grup olgularının yaş ve kış yorgunluk değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 19: Gruplara göre yaz ve kış yorgunluk değerleri ortalama dağılımı

	AS	OA	FMS	KNT	p*
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort.±SS	
YazYORG	4,7±3,17	5,68±1,35	6,6±1,8	2,76±2,18	<0,001
KışYORG	4,16±2,67	6,64±1,38	8,2±1,22	3,84±2,15	<0,001
p**	0,411	0,001	0,001	0,001	

*Kruskal Wallis H analiz, **Wilcoxon Signed Ranks analizi

AS grubu BASDAI, OA grubu WOMAC ve FMS grubu FEA yaz ve kış değerleri incelendiğinde (Tablo 20-Grafik 3, 4, 5);

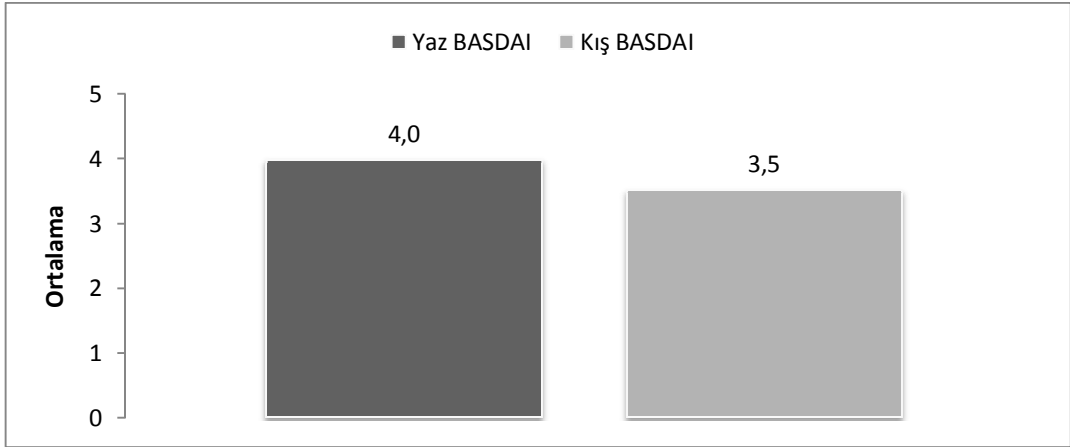
AS grubu olguların BASDAI değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

OA grubu WOMAC ve FMS grubu FEA yaz ve kış değerlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$, $p=0,001$).

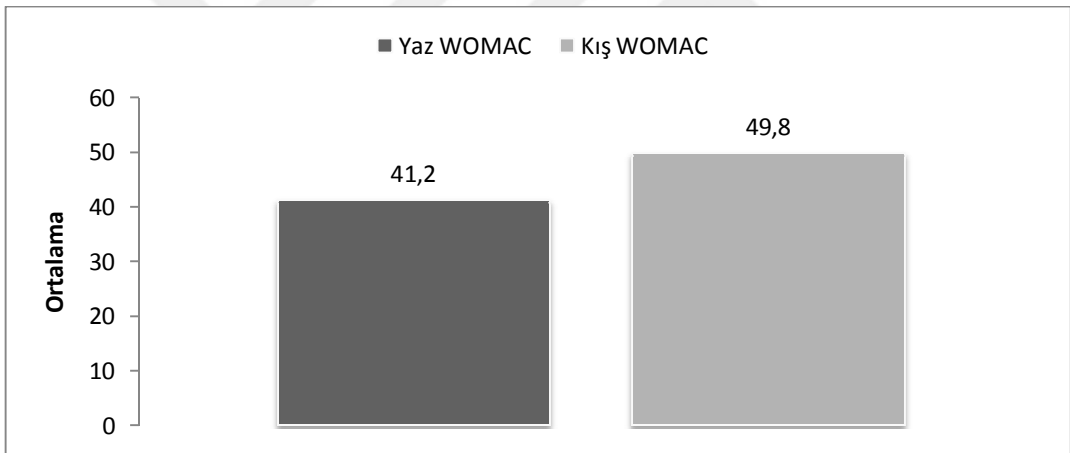
Tablo 20: AS grubu BASDAI, OA grubu WOMAC ve FMS grubu FEA yaz ve kış değerleri ortalama dağılımı

Grup		Ort.±SS	p
AS	YazBASDAI	3,98±2,37	0,270
	KışBASDAI	3,51±2,24	
OA	YazWOMAC	41,2±16,6	0,003
	KışWOMAC	49,76±19,5	
FMS	YazFEA	58,16±18,28	0,001
	KışFEA	76,72±14,7	

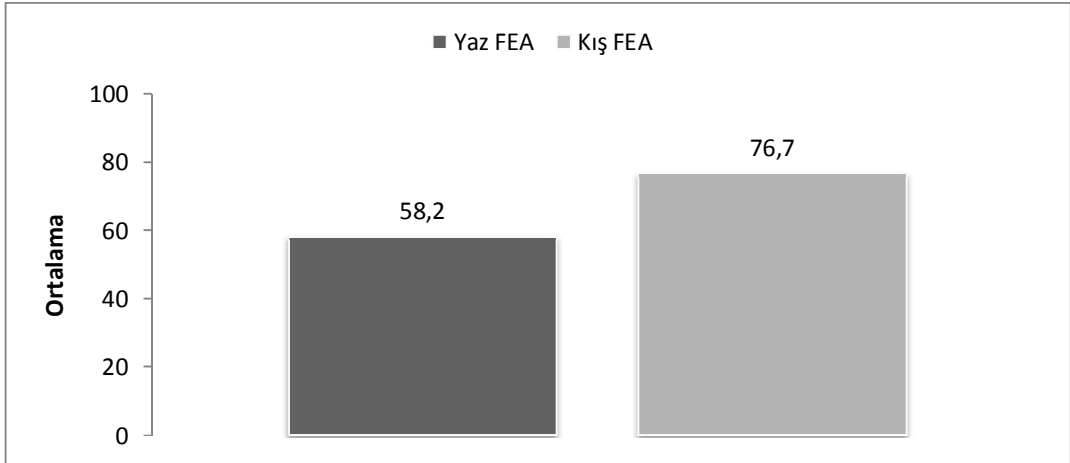
Wilcoxon Signed Ranks analizi



Grafik 3- AS hastalarında yaz ve kış ortalama BASDAI değerleri



Grafik 4- OA hastalarında yaz ve kış ortalama WOMAC değerleri



Grafik 5- FMS hastalarında yaz ve kış ortalama FEA değerleri

FMS grubu olgularda yaz ve kış HADS oranlarındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$)(Tablo 21).

Tablo 21: FMS grubu olgularda yaz ve kış HADS oranları dağılımı

	YazHDS		KışHDS		p
	n	%	n	%	
Anksiyete	5	20,0	0	0	0,489
Depresyon	5	20,0	7	28,0	
Anksiyete+depresyon	7	28,0	14	56,0	
Yok	8	32,0	4	16,0	

Wilcoxon Signed Ranks analizi

Tablo 22: AS grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu

		Kalsiyum	Fosfor	PTH	CRP	Sedim	Vit-D		VAS		Hastalık global		Doktor global		Yorgunluk	
							Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış
Fosfor	r	0,114	1,000													
	p	0,534														
PTH	r	0,183	0,429	1,000												
	p	0,316	0,014													
CRP	r	-0,177	-0,275	-0,070	1,000											
	p	0,333	0,128	0,703												
Sedim	r	-0,084	-0,073	-0,087	0,822	1,000										
	p	0,647	0,689	0,637	0,000											
VKİ	r	0,129	-0,234	-0,112	-0,191	-0,225										
	p	0,481	0,197	0,540	0,294	0,215										
Yaş	r	-0,159	0,043	0,072	-0,125	-0,024										
	p	0,383	0,813	0,695	0,496	0,895										
YazD	r	0,249	0,054	0,116	-0,054	-0,146	1,000									
	p	0,168	0,769	0,528	0,769	0,425										
KışD	r	-0,222	0,083	-0,149	0,176	0,014	0,251	1,000								
	p	0,222	0,650	0,417	0,335	0,938	0,166									
YazVAS	r	0,042	-0,087	0,186	-0,058	-0,090	-0,250	-0,555	1,000							
	p	0,820	0,636	0,309	0,752	0,626	0,168	0,001								
KışVAS	r	-0,086	-0,003	-0,012	0,023	0,047	-0,212	-0,247	0,437	1,000						
	p	0,640	0,985	0,950	0,901	0,800	0,244	0,174	0,012							
Yaz hastalık global	r	-0,011	-0,161	0,068	0,167	0,096	-0,279	-0,539	0,906	0,353	1,000					
	p	0,954	0,377	0,713	0,362	0,602	0,122	0,001	0,000	0,047						
Kış hastalık global	r	-0,022	-0,116	0,019	0,019	-0,013	-0,140	-0,283	0,460	0,881	0,428	1,000				
	p	0,903	0,526	0,916	0,917	0,944	0,446	0,116	0,008	0,000	0,015					
Yaz doktor global	r	0,055	-0,058	0,084	0,049	0,083	-0,356	-0,451	0,903	0,512	0,867	0,528	1,000			
	p	0,767	0,751	0,646	0,792	0,652	0,046	0,010	0,000	0,003	0,000	0,002				
Kış doktor global	r	-0,081	-0,015	0,025	0,019	0,034	-0,250	-0,217	0,388	0,978	0,304	0,885	0,469	1,000		
	p	0,658	0,934	0,892	0,918	0,854	0,168	0,232	0,028	0,000	0,091	0,000	0,007			
YazYORG	r	-0,011	-0,161	0,068	0,167	0,096	-0,279	-0,539	0,906	0,353	1,000	0,428	0,867	0,304	1,000	
	p	0,954	0,377	0,713	0,362	0,602	0,122	0,001	0,000	0,047	0,000	0,015	0,000	0,091		
KışYORG	r	-0,022	-0,116	0,019	0,019	-0,013	-0,140	-0,283	0,460	0,881	0,428	1,000	0,528	0,885	0,428	1,000
	p	0,903	0,526	0,916	0,917	0,944	0,446	0,116	0,008	0,000	0,015	0,000	0,002	0,000	0,015	
YazBASDAI	r	0,023	-0,087	0,041	0,083	0,122	-0,349	-0,372	0,815	0,596	0,750	0,573	0,932	0,550	0,750	0,573
	p	0,902	0,637	0,823	0,652	0,505	0,050	0,036	0,000	0,000	0,000	0,001	0,000	0,001	0,000	0,001
KışBASDAI	r	-0,026	0,077	0,071	0,040	0,099	-0,246	-0,232	0,486	0,909	0,401	0,826	0,621	0,917	0,401	0,826
	p	0,889	0,675	0,698	0,829	0,590	0,175	0,201	0,005	0,000	0,023	0,000	0,000	0,000	0,023	0,000

AS grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu incelendiğinde (Tablo 22);

Fosfor ile PTH değerleri arasında pozitif yönde;

CRP ile sedimantasyon arasında pozitif yönde;

Yaz Vit-D ile yaz doktor global arasında negatif yönde;

Kış Vit-D ile yaz Vas, Yaz hastalık global, Yaz doktor global, yaz yorgunluk ve yaz BASDAI değerleri arasında negatif yönde;

Yaz VAS ile kış VAS, yaz ve kış hastalık ve doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış BASDAI değerleri arasında pozitif yönde;

Kış VAS değerleri ile yaz ve kış hastalık ve doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış BASDAI değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz hastalık global ile kış hastalık global, yaz ve kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış BASDAI değerleri arasında pozitif yönde;

Kış hastalık global ile yaz ve kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış BASDAI değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz doktor global ile kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış BASDAI değerleri arasında pozitif yönde;

Kış doktor global ile kış yorgunluk, yaz ve kış BASDAI değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz yorgunluk ile kış yorgunluk, yaz ve kış BASDAI değerleri arasında pozitif yönde;

Kış yorgunluk ile yaz ve kış BASDAI değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

Diğer eşleştirmelerde değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tablo 23: OA grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu

OA		Kalsiyum	Fosfor	PTH	CRP	Sedim	Vit-D		VAS		Hastalık global		Doktor global		Yorgunluk	
							Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış
Fosfor	r	-0,020	1,000													
	p	0,923														
PTH	r	-0,252	-0,012	1,000												
	p	0,224	0,953													
CRP	r	-0,163	0,116	0,084	1,000											
	p	0,436	0,581	0,690												
Sedimentasyon	r	-0,156	0,301	-0,175	0,211	1,000										
	p	0,456	0,144	0,403	0,311											
VKİ	r	-0,061	-0,391	0,150	-0,240	-0,233										
	p	0,772	0,054	0,475	0,249	0,263										
Yaş	r	-0,049	-0,086	0,164	0,165	0,429										
	p	0,817	0,684	0,434	0,430	0,033										
YazD	r	0,034	-0,017	0,047	-0,268	-0,096	1,000									
	p	0,871	0,937	0,824	0,194	0,648										
KışD	r	0,155	0,196	-0,041	-0,289	-0,350	0,701	1,000								

	p	0,459	0,348	0,846	0,162	0,086	0,000										
YazVAS	r	-0,155	0,333	0,176	0,275	0,150	0,069	-0,089	1,000								
	p	0,460	0,104	0,401	0,183	0,475	0,745	0,672									
KışVAS	r	-0,182	0,317	0,342	0,297	0,140	0,311	0,022	0,726	1,000							
	p	0,384	0,123	0,094	0,150	0,505	0,131	0,918	0,000								
Yaz hastalık global	r	-0,155	0,333	0,176	0,275	0,150	0,069	-0,089	1,000	0,726	1,000						
	p	0,460	0,104	0,401	0,183	0,475	0,745	0,672	0,000	0,000							
Kış hastalık global	r	-0,208	0,359	0,345	0,327	0,121	0,335	0,052	0,711	0,989	0,711	1,000					
	p	0,319	0,078	0,091	0,110	0,564	0,102	0,805	0,000	0,000	0,000						
Yaz doktor global	r	-0,155	0,333	0,176	0,275	0,150	0,069	-0,089	1,000	0,726	1,000	0,711	1,000				
	p	0,460	0,104	0,401	0,183	0,475	0,745	0,672	0,000	0,000	0,000	0,000					
Kış doktor global	r	-0,182	0,317	0,342	0,297	0,140	0,311	0,022	0,726	1,000	0,726	0,989	0,726	1,000			
	p	0,384	0,123	0,094	0,150	0,505	0,131	0,918	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000			
YazYORG	r	-0,155	0,333	0,176	0,275	0,150	0,069	-0,089	1,000	0,726	1,000	0,711	1,000	0,726	1,000		
	p	0,460	0,104	0,401	0,183	0,475	0,745	0,672	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000		
KışYORG	r	-0,151	0,311	0,387	0,311	0,102	0,343	0,070	0,676	0,963	0,676	0,971	0,676	0,963	0,676	1,000	
	p	0,470	0,130	0,056	0,130	0,627	0,093	0,741	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
YazWOMAC	r	-0,421	0,460	0,392	0,263	0,034	-0,240	-0,088	0,608	0,410	0,608	0,426	0,608	0,410	0,608	0,412	
	p	0,036	0,021	0,053	0,205	0,871	0,248	0,677	0,001	0,042	0,001	0,034	0,001	0,042	0,001	0,041	
KışWOMAC	r	-0,425	0,289	0,490	0,301	-0,078	0,018	-0,074	0,451	0,738	0,451	0,762	0,451	0,738	0,451	0,747	
	p	0,034	0,162	0,013	0,143	0,712	0,932	0,724	0,024	0,000	0,024	0,000	0,024	0,000	0,024	0,000	0,000

OA grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu incelendiğinde (Tablo 23);

Kalsiyum ile yaz ve kış WOMAC değerleri arasında negatif yönde;

Fosfor ile yaz WOMAC değerleri arasında pozitif yönde;

PTH ile kış WOMAC değerleri arasında pozitif yönde;

Sedimentasyon değerleri ile yaş arasında pozitif yönde;

Yaz Vit-D ile Kış Vit-D arasında pozitif yönde;

Yaz VAS ile kış VAS, yaz ve kış hastalık ve doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış WOMAC değerleri arasında pozitif yönde;

Kış VAS değerleri ile yaz ve kış hastalık ve doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış WOMAC değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz hastalık global ile kış hastalık global, yaz ve kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış WOMAC değerleri arasında pozitif yönde;

Kış hastalık global ile yaz ve kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış WOMAC değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz doktor global ile kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış WOMAC değerleri arasında pozitif yönde;

Kış doktor global ile kış yorgunluk, yaz ve kış WOMAC değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz yorgunluk ile kış yorgunluk, yaz ve kış WOMAC değerleri arasında pozitif yönde;

Kış yorgunluk ile yaz ve kış WOMAC değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

Diğer eşleştirmelerde değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tablo 24: FMS grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu

FMS		Kalsiyum	Fosfor	PTH	CRP	Sedim	Vit-D		VAS		Hastalık global		Doktor global		Yorgunluk	
							Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış
Fosfor	r	-0,161	1,000													
	p	0,442														
PTH	r	0,115	0,345	1,000												
	p	0,584	0,091													
CRP	r	-0,109	0,226	0,044	1,000											
	p	0,605	0,278	0,833												
Sedimentasyon	r	-0,259	-0,055	0,055	0,606	1,000										
	p	0,211	0,795	0,794	0,001											
VKİ	r	0,060	-0,073	-0,070	-0,077	-0,111										
	p	0,777	0,728	0,739	0,715	0,596										
Yaş	r	-0,291	-0,283	-0,246	-0,181	-0,035										
	p	0,158	0,171	0,235	0,388	0,867										
YazD	r	0,011	0,062	0,106	0,206	0,089	1,000									
	p	0,957	0,769	0,615	0,322	0,674										
KışD	r	-0,218	-0,293	0,019	0,077	0,379	0,577	1,000								
	p	0,296	0,155	0,930	0,714	0,062	0,003									
YazVAS	r	0,056	-0,154	-0,092	-0,051	0,032	-0,365	-0,034	1,000							
	p	0,789	0,463	0,663	0,810	0,878	0,073	0,871								
KışVAS	r	0,119	0,201	0,156	0,173	-0,027	-0,043	-0,341	0,572	1,000						
	p	0,572	0,335	0,457	0,409	0,899	0,837	0,096	0,003							
Yaz hastalık global	r	0,060	-0,148	-0,104	0,025	0,065	-0,328	-0,042	0,983	0,612	1,000					
	p	0,776	0,480	0,621	0,906	0,758	0,110	0,841	0,000	0,001						
Kış hastalık global	r	0,166	0,117	0,120	0,182	0,006	-0,143	-0,327	0,691	0,969	0,743	1,000				
	p	0,429	0,579	0,567	0,385	0,977	0,495	0,111	0,000	0,000	0,000					
Yaz doktor global	r	0,076	-0,227	-0,205	0,029	0,034	-0,295	0,033	0,961	0,524	0,959	0,647	1,000			
	p	0,718	0,276	0,327	0,889	0,870	0,153	0,876	0,000	0,007	0,000	0,000				
Kış doktor global	r	0,237	0,116	0,089	0,083	-0,148	-0,028	-0,344	0,462	0,908	0,484	0,870	0,491	1,000		
	p	0,254	0,581	0,673	0,694	0,481	0,894	0,092	0,020	0,000	0,014	0,000	0,013			
YazYORG	r	0,069	0,014	0,012	0,096	0,089	-0,329	-0,106	0,915	0,601	0,934	0,729	0,911	0,532	1,000	
	p	0,743	0,946	0,955	0,649	0,674	0,108	0,613	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,006	
KışYORG	r	0,209	0,264	0,177	0,216	-0,022	-0,279	-0,598	0,477	0,877	0,499	0,875	0,424	0,851	0,566	1,000
	p	0,317	0,202	0,398	0,299	0,919	0,178	0,002	0,016	0,000	0,011	0,000	0,035	0,000	0,003	
YazFEA	r	0,087	0,020	-0,057	0,106	0,123	-0,229	-0,148	0,536	0,609	0,598	0,657	0,471	0,404	0,437	0,467
	p	0,680	0,924	0,786	0,615	0,558	0,271	0,479	0,006	0,001	0,002	0,000	0,018	0,045	0,029	0,018
KışFEA	r	0,314	0,180	-0,093	0,021	-0,091	-0,009	-0,361	0,229	0,738	0,284	0,672	0,193	0,667	0,189	0,579
	p	0,126	0,388	0,660	0,920	0,665	0,968	0,077	0,271	0,000	0,170	0,000	0,355	0,000	0,366	0,002

FMS grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu incelendiğinde (Tablo 24);

CRP ile sedimantasyon değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz Vit-D ile Kış Vit-D arasında pozitif yönde;

Yaz VAS ile kış VAS, yaz ve kış hastalık ve doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz FEA değerleri arasında pozitif yönde;

Kış VAS değerleri ile yaz ve kış hastalık ve doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış FEA değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz hastalık global ile kış hastalık global, yaz ve kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz FEA değerleri arasında pozitif yönde;

Kış hastalık global ile yaz ve kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış FEA değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz doktor global ile kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk, yaz FEA değerleri arasında pozitif yönde;

Kış doktor global ile yaz ve kış yorgunluk, yaz ve kış FEA değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz yorgunluk ile kış yorgunluk, yaz FEA değerleri arasında pozitif yönde;

Kış yorgunluk ile yaz ve kış FEA değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

Diğer eşleştirmelerde değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tablo 25: Kontrol grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu

KONTROL		Kalsiyum	Fosfor	PTH	CRP	Sedim	Vit-D		VAS		Hastalık global		Doktor global		Yorgunluk	
							Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış	Yaz	Kış
Fosfor	r	0,112	1,000													
	p	0,594														
PTH	r	0,411	-0,254	1,000												
	p	0,041	0,221													
CRP	r	0,206	-0,131	0,219	1,000											
	p	0,324	0,531	0,294												
Sedimentasyon	r	0,148	-0,378	0,156	0,500	1,000										
	p	0,479	0,063	0,456	0,011											
VKİ	r	0,427	-0,044	0,376	0,259	0,200										
	p	0,033	0,836	0,064	0,211	0,337										
Yaş	r	-0,070	0,161	-0,053	-0,226	0,223										
	p	0,739	0,443	0,802	0,277	0,283										
YazD	r	-0,112	0,240	-0,558	0,184	0,100	1,000									
	p	0,596	0,248	0,004	0,378	0,633										
KışD	r	-0,250	-0,012	-0,506	-0,100	0,093	0,603	1,000								

	p	0,228	0,955	0,010	0,635	0,660	0,001										
YazVAS	r	-0,029	0,260	-0,015	0,085	-0,205	-0,216	-0,230	1,000								
	p	0,890	0,209	0,942	0,685	0,325	0,299	0,269									
KışVAS	r	0,126	0,180	0,002	0,096	-0,167	-0,257	-0,332	0,940	1,000							
	p	0,550	0,390	0,994	0,647	0,424	0,215	0,105	0,000								
Yaz hastalık global	r	-0,079	0,215	0,009	-0,034	-0,280	-0,343	-0,253	0,975	0,916	1,000						
	p	0,707	0,302	0,968	0,870	0,176	0,094	0,222	0,000	0,000							
Kış hastalık global	r	0,126	0,180	0,002	0,096	-0,167	-0,257	-0,332	0,940	1,000	0,916	1,000					
	p	0,550	0,390	0,994	0,647	0,424	0,215	0,105	0,000	0,000	0,000						
Yaz doktor global	r	-0,015	0,217	0,029	0,046	-0,220	-0,315	-0,263	0,988	0,941	0,987	0,941	1,000				
	p	0,943	0,297	0,889	0,826	0,290	0,125	0,203	0,000	0,000	0,000	0,000					
Kış doktor global	r	0,169	0,210	-0,008	0,092	-0,182	-0,283	-0,357	0,929	0,989	0,906	0,989	0,929	1,000			
	p	0,418	0,315	0,969	0,662	0,385	0,170	0,080	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000				
YazYORG	r	0,266	0,082	0,175	0,284	0,064	-0,261	-0,270	0,680	0,718	0,617	0,718	0,729	0,701	1,000		
	p	0,199	0,698	0,402	0,169	0,762	0,207	0,192	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000	0,000			
KışYORG	r	0,431	0,102	0,202	0,153	-0,042	-0,409	-0,416	0,564	0,700	0,541	0,700	0,629	0,733	0,868	1,000	
	p	0,032	0,627	0,334	0,466	0,843	0,042	0,039	0,003	0,000	0,005	0,000	0,001	0,000	0,000		

Kontrol grubu olgularda değişkenlerin korelasyonu incelendiğinde (Tablo 25);

Kalsiyum ile PTH, VKİ ve kış yorgunluk değerleri arasında pozitif yönde;

PTH ile yaz ve kış Vit-D değerleri arasında negatif yönde;

CRP ile Sedimantasyon değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz Vit-D ile Kış Vit-D değerleri arasında pozitif yönde ve kış yorgunluk değerleri arasında negatif yönde;

Kış Vit-D değerleri ile kış yorgunluk değerleri arasında negatif yönde;

Yaz VAS ile kış VAS, yaz ve kış hastalık ve doktor global, yaz ve kış yorgunluk değerleri arasında pozitif yönde;

Kış VAS değerleri ile yaz ve kış hastalık ve doktor global, yaz ve kış yorgunluk değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz hastalık global ile kış hastalık global, yaz ve kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk değerleri arasında pozitif yönde;

Kış hastalık global ile yaz ve kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz doktor global ile kış doktor global, yaz ve kış yorgunluk değerleri arasında pozitif yönde;

Kış doktor global ile yaz ve kış yorgunluk değerleri arasında pozitif yönde;

Yaz yorgunluk ile kış yorgunluk değerleri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. Diğer eşleştirmelerde değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

6. TARTIŞMA

D vitamini eksikliği tüm dünyada giderek artmaktadır. Yapılan birçok çalışmada D vitamini eksikliğine sebep olabilecek faktörlere bakıldığında D vitamininin birincil kaynağı olan UV-B ışınına ve dolayısıyla güneşe maruziyetin azalmasının D vitamini eksikliği prevalansının artmasında esas neden olduğu düşünülmektedir (183). Güneş maruziyetinin azalmasının nedeni Asya bölgesinde daha çok yakıcı güneş etkilerinden korunmak için giyilen geleneksel kıyafetler, Avrupa ve Amerika kıtalarında da cilt kanserinden korunmak için kullanılan yüksek UV korumalı güneş koruyucular olduğu belirlenmiştir (184). Son yıllarda otoimmün hastalıklar ile D vitamini eksikliği arasında ilişki olduğu düşünülmüş ve çalışmalar bu yöne doğru kaymıştır. 2010 yılında İrlanda'da yapılan bir çalışmada romatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %70 inde D vitamini yetmezliği, % 26 sında ise ciddi eksiklik saptanmıştır (185). Heidari ve arkadaşları 276 kronik kas iskelet sistemi ağrısı (nonspesifik iskelet ağrısı, bacak ağrısı, sırt ağrısı, eklem ağrısı ve fibromiyalji) olan hasta ile 202 sağlıklı hastayı D vitamini seviyeleri açısından değerlendirmiş, özellikle kadın hastalarda D vitamini eksikliğinin nonspesifik kemik ağrısıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (186).

Ankara'da ofis çalışanlarında yapılan bir çalışmada yaşları 21-52 arasında olan 118 premenapozal kadın ve erkekte D vitamini seviyelerinin Ağustos ve Şubat aylarındaki değişimine bakılmış, hastalara yaş, kilo, boy, giyim tarzı, diyetle kalsiyum alımı, güneş ışığına maruziyet süresini içeren bir anket doldurulmuştur. Yaz ayındaki ortalama D vitamini 28.4 ± 10.4 ng/mL, kış ayındaki ise 13.8 ± 6.6 ng/mL olarak ölçülmüştür ($p < 0,05$). Yaz ayında vakaların % 31,5 inde, kış ayında ise % 83,9 unda D vitamini eksikliği saptanmıştır (187).

Bizim çalışmamızda AS grubunda 25(OH) vitamin D düzeyi yazın $24,38$ ng/ml, kışın $12,04$ ng/ml olarak saptandı. Yaz ve kış mevsiminde 25(OH) vitamin D düzeyi kontrollerden daha düşüktü fakat anlamlı farklılık yoktu. Yaz D vitamin düzeyi kış değerine göre anlamlı yüksekti. Yapılan bazı çalışmalar bu veriyi desteklemektedir. 2015 yılında 775 RA, 738 AS and 721 PsA tanılı ve 677 kontrol hastasında bakılan

serum D vitamini düzeylerinde ankilozan spondilit hastalarının % 39,7 sinde D vitamini eksikliği saptanırken (188), 2014 yılında yapılan bir çalışmada ise 150 ankilozan spondilit tanılı hasta ve 168 sağlıklı kontrol hastasında serum D vitamini düzeyi değerlendirilmiş, AS li hastalarda yüksek oranda D vitamini yetmezliği görülmüştür (189).

Çalışmamızda AS grubunda ortalama yaz BASDAI değerleri $3,98 \pm 2,37$, ortalama kış BASDAI değerleri $3,51 \pm 2,24$ olarak hesaplandı. BASDAI değerlerindeki yaz ve kış değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak yaz mevsimi vitamin D değerleri kış mevsimindeki vitamin D düzeylerine göre anlamlı yüksekti. Sonuçta bu değerlerle çalışmamızda D vitaminin mevsimsel değişimi ile ortalama BASDAI değerleri arasında anlamlı bir korelasyon kurulamamıştır. Bulgularımızı destekleyen çeşitli yayınlar mevcuttur. Yazmalar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 72 AS tanılı hastada yaz ve kış mevsimi D vitamini düzeyleri ile BASDAI arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (1). Erten ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 48 AS tanılı hastada D vitaminin mevsimsel değişimi ile CRP ve ESH düzeyleri arasında anlamlı korelasyon gözlenirken BASDAI değerleri ile ilişki kurulamamıştır (190). Yine Türkiye’de yapılmış bir çalışmada 100 AS hastası ile 58 sağlıklı kontrol grubunda hastalık aktivitesi ile 25(OH) vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış, 25(OH) vitamin D düzeyleri AS grubunda daha düşük bulunmasına rağmen 25(OH) vitamin D düzeyleri ile ESH, CRP ve BASDAI arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptanmamıştır (191).

Ancak bulgularımızın aksini gösteren bazı veriler de mevcuttur. Hmamouchi ve arkadaşları çalışmalarında D vitamini ile BASDAI/BASFI arasında anlamlı ters ilişki olduğunu göstermişlerdir (192). Yine aynı araştırmacıların yaptığı bir başka çalışmada 653 aksiyel spondiloartropati tanılı hastada radyolojik sakroileit, ASDAS-CRP (CRP ile ilişkili AS hastalık aktivitesi skoru) ve BASMI değerlerinin de D vitamini düzeyleri ile negatif ilişki gösterdiği vurgulanmıştır (193). Lange ve ark. 2001 ve 2005 yılında yaptıkları iki çalışmada sırasıyla 70 ve 58 ankilozan spondilit tanılı hastada 1-25(OH)₂ vitamin D düzeyi ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve negatif ilişki

bulmuşlardır (194,195). Benzer olarak 2014 yılında sekiz vaka kontrollü çalışma bir metaanaliz şeklinde değerlendirilmiş, toplam 533 AS tanılı hastada D vitamini düzeyi ile ESH, CRP ve BASDAI değerleri karşılaştırılmış ve yüksek D vitamini seviyelerinin AS aktivitesiyle ters ilişkili ve AS riskinde azalmayla ilişkili olabileceği saptanmıştır (196).

Bizim çalışmamızda OA grubunda yaz ortalama WOMAC toplam skoru $41,2 \pm 16,6$, kış ortalama WOMAC toplam skoru $49,76 \pm 19,5$ olarak hesaplandı, kış değerleri anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca 25(OH) vitamin D düzeyinin yaz ve kış mevsimi arasındaki değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı, kış mevsiminde daha düşük değerler saptandı. Ortalama WOMAC skoru kışın daha yüksek iken D vitamini seviyeleri kışın daha düşük bulundu. Sonuçta çalışmamızda D vitaminin mevsimsel değişimi ile ortalama WOMAC değerleri arasında anlamlı korelasyon kurulmuştur. OA ile D vitamini arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalar ile araştırılmıştır ve bulgularımızı destekleyen bazı veriler saptanmıştır. Bergink ve ark.(197) 728'i bayan 520'si erkek toplam 1248 kişide 6,5 yıllık izlem ile radyografik diz OA'nin gelişimi ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki araştırılmış ve diyetdeki düşük vitamin D alımının radyografik diz OA'nin progresyonunda artmış risk ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yaşlılarda özellikle düşük kemik yoğunluğu olanlarda vitamin D düzeyinin arttırılmasının diz OA'inin kötüleşmesini ve gelişmesini önleyebileceğini vurgulamışlardır. İran'da yapılan bir çalışmada 60 yaş altındaki hastalarda serum D vitamini seviyeleri ile diz OA arasında pozitif bir ilişki saptanırken (198), Mısır'da yapılan bir çalışmada yeni tanı konmuş postmenapozal kadınlarda düşük D vitamini seviyeleri diz OA i ile ilişkili bulunmuştur (199). Chaganti ve ark.(200) osteoporotik fraktürü olan 1104 yaşlı erkekte yüksek 25(OH) vitamin D düzeylerini radyografik kalça OA'inin düşük prevelansı ile ilişkili bulmuştur. Yine 2010 yılında yapılan bir çalışmada kalça OA i bulunan hastalarda D vitamini eksikliğinin 2 kat daha fazla olduğu görülmüştür (201).

Bu çalışmaların aksine ilişki kurulamayan çalışmalar da literatürde mevcuttur. Bir çalışmada 805 hastanın 22 yıllık izlem çalışması sonucunda serum D vitamini seviyelerinin diz ve kalça OA gelişimi açısından anlamlı olmadığı bulunmuştur (202). Benzer bir sonuç 2014 yılında 5274 hastanın 10 yıllık takiplerinde de saptanmıştır (203).

Yine 2010 yılında yayımlanan bir çalışmada mevsimsel D vitamini düzeylerinin OA de WOMAC skorları ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (1).

Bizim çalışmamızda FMS grubunda yaz D vitamini $23,46 \pm 15,44$ ng/mL, kış D vitamini $12,38 \pm 7,09$ ng/mL olarak ölçüldü. Yaz ve kış mevsimi arasındaki değişim anlamlı bulundu. Hem yaz hem de kış mevsiminde D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük olmasına rağmen anlamlı farklılık yoktu. Bulgularımızla korele olarak Mateos ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada yaz mevsiminde beklenen D vitamini yükselmesinin FMS hastalarında görülmediğini saptamışlardır (204).

Çalışmamızda FMS grubunda yaz ortalama FEA toplam skoru $58,16 \pm 18,28$, kış ortalama FEA toplam skoru $76,72 \pm 14,7$ olarak hesaplandı, değerler kışın daha yüksekti ve değişim anlamlıydı. FMS grubunda kış mevsimi D vitamini seviyeleri yaz mevsimi değerlerine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu değerlerle çalışmamızda D vitaminin mevsimsel değişimi ile ortalama FEA değerleri arasında anlamlı korelasyon kurulmuştur. Bu veriyi destekler nitelikte 2013 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada D vitamin düzeyleri 32 ng/mL' den daha düşük 30 FMS tanılı hasta tedavi ve kontrol gruplarına ayrılmış, tedavi grubuna 20 hafta boyunca oral D vitamini desteği verilerek serum D vitamini düzeyleri 32 ile 48 ng/mL düzeyine yükseltilmiştir. Yeniden değerlendirme D vitamini takviyesinden 24 hafta sonra SF-36, Hastane Anksiyete Depresyon Skalası, Fibromiyalji Etki Anketi, SCL-90 Somatizasyon Alt Ölçeği kullanılarak yapılmış, tedavi süresi boyunca ağrıda önemli bir azalma görülmüş, aynı etki SF-36 skorlarında da saptanmıştır (205). Suudi Arabistanda 100 FMS tanılı kadında yapılan bir prospektif çalışmada hastalara kan D vitamin düzeyleri 50 ng/mL yi aşana kadar her hafta 50.000 IU ergokalsiferol tedavisi verilmiş, eksiklik olan 61 kadından 42 tanesinde D vitamini düzeyi 30 ng/mL ye ulaştığında klinik olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu iyileşme kan düzeyi 50 ng/mL ye ulaştığında daha da anlamlı olmuştur (206).

Bu bulguların aksini gösteren bazı veriler de mevcuttur. 50 tane FMS tanılı ve D vitamini düzeyleri 20 ng/mol den daha az olan hastada yapılan bir çalışmada hastaların yarısına haftada 50.000 IU oral D vitamini tedavisi 3 ay boyunca verilmiş ve plasebo grubuyla yapılan karşılaştırmada ağrı skorlarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (207). Warner 'in 2008 yılında yaptığı bir çalışmada D vitamini ile kronik kas iskelet sistemi ağrısı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca D vitamini tedavisinin ağrıda azalmaya neden olmadığı savunulmuştur (208). Okumuş ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada 40 premenapozal FMS tanılı hasta ile aynı yaş ve demografik özelliklerde 40 sağlıklı kadında D vitamini eksikliğinin her iki grupta anlamlı farklılık göstermediği vurgulanmıştır (209). 87 FMS tanılı ve 92 sağlıklı kontrol grubunda D vitamini düzeylerinin bakıldığı kesitsel bir çalışmada yine gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olup ağrı yoğunluğu ile vitamin düzeyleri ilişkili bulunmamıştır (210). Son olarak bir derlemede FMS li hastalarda D vitamin eksikliği ile ilişkili kanıtlar yetersiz düzeyde bulunmuştur. Bununla birlikte hastaların osteoporoz riskini en aza indirmek ve maksimum kas gücü açısından D vitamini taramasının yapılması önerilmiştir (211).

Çalışmamızda yaz ve kış mevsimindeki ortalama HADS değerleri farklı olmakla birlikte değişim anlamlı değildi. Ortalama HADS değeri yaz ve kış mevsiminde anlamlı farklılık göstermezken D vitamini seviyeleri kışın daha düşük bulundu. Bu nedenle D vitaminin mevsimsel değişimi ile ortalama HADS değerleri arasında anlamlı korelasyon kurulamamıştır. Bunun aksine yapılan bir çalışmada 75 Kafkas ırkından FMS tanılı hastada D vitamini seviyelerine bakılmış ve tüm hastalara HADS ve FIQ doldurulmuştur. Hastaların %13 ünde eksiklik, %56 sında hafif eksiklik, % 30,7 sinde de normal D vitamini düzeyleri saptanmış olup eksiklik olan hastalarda diğer hastalara göre daha yüksek HADS skorları saptanmıştır (212).

Kontrol grubunda 25(OH) vitamin D düzeyi yazın 25,88 ng/ml, kışın 17,54 ng/ml olarak ölçüldü. 25(OH) vitamin D düzeyinin yaz ve kış mevsimi arasındaki değişimi yazın anlamlı derecede yüksekti. VAS ve yorgunluk skoru değerleri ise kışın daha yüksekti. Yaz ve Kış VAS ve yorgunluk skoru değerleri FMS ve OA grubundan anlamlı olarak daha düşüktü ancak AS grubuyla arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Ortalama PTH değerleri diğer gruptaki hastalarla yakın değerlerdeydi, anlamlı ilişki yoktu.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlar hasta sayımızın yeterli olmaması, gruplarımızın yaş, cinsiyet, ırk, VKİ, beslenme açısından homojen olmaması, vitamin D düzeyinin birçok faktörden etkileniyor olması (hastalık evresi, prognoz, mevcut tedavi), laboratuvarımızda 1,25 hidroksivitamin D düzeyine bakılamaması, hastalık aktivitesinin sadece belirli parametrelere bakılarak kısıtlanması olarak söylenebilir.

Özetle çalışmamızda Ankilozan Spondilit hastalarında kış mevsiminde D vitamini düzeyi daha düşük olmasına rağmen BASDAI değerleri her iki mevsimde anlamlı farklılık göstermedi. Osteoartrit hastalarında kış mevsiminde D vitamin düzeyi daha düşükken WOMAC skoru daha yüksekti. Fibromiyalji sendromu tanılı hastalarda ise kış D vitamini düzeyi düşükken FEA toplam skoru daha yüksek ancak HADS düzeyleri ile anlamlı ilişki bulunamadı.

Bu çalışmanın sonucunda Fiziyatri pratiğinde özellikle osteoartrit ve fibromiyalji sendromu tanılı hastalarda hastalık aktivitesinin düzenlenmesine katkıda bulunması açısından D vitamini düzeylerinin belirlenmesi ve gerekli hastalarda suplementasyonun yapılmasının gerekli ve önemli olduğunu düşünüyoruz.

7. SONUÇLAR

Ankilozan Spondilit hastalarında kış mevsiminde D vitamini düzeyi daha düşük olmasına rağmen BASDAI değerleri her iki mevsimde anlamlı farklılık göstermedi. Hastalık aktivitesi ile D vitamin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Osteoartrit hastalarında kış mevsiminde D vitamin düzeyi daha düşükken VAS skoru, yorgunluk skoru, WOMAC skoru, hasta ve doktor global değerlendirme skorları daha yüksekti. D vitamin düzeyi ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki bulundu.

Fibromiyalji sendromu tanımlı hastalarda FEA toplam skoru, VAS skoru, yorgunluk skoru, kış hastalık global, kış doktor global skorlarının kışın daha yüksek, vitamin D düzeylerinin daha düşük olması vitamin D'nin etkinliğinin anlamlı olabileceğini düşündürmektedir. Ancak HADS düzeyleri ile D vitamini arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

8. ÖZET

Bu çalışmanın amacı Ankilozan spondilit, Osteoartrit, Fibromiyalji sendromu tanımlı hastalarda mevsimsel serum 25 hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi kontrollerle karşılaştırarak araştırmaktır.

Bu çalışma prospektif, grup kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Modifiye Newyork kriterlerini karşılayan 32 AS hastası, ACR kriterlerine göre tanımlı 25 OA hastası, 2010 ACR kriterlerine göre klinik olarak fibromiyalji sendromu (FMS) tanısı almış 25 hasta ve 25 sağlık kontrol grubunda yapıldı. Mevsimsel 25(OH) vitamin D yazın temmuz, ağustos ve eylül aylarında kışın aralık, ocak ve şubat aylarında ölçüldü. AS hastalarında BASDAI ve OA hastalarında WOMAC, FMS hastalarında fibromiyalji etki anketi (FEA) ve hastane anksiyete depresyon ölçeği (HADS) hesaplandı. Serum 25(OH) vitamin D düzeyleri high pressure liquid chromatography (HPLC) yöntemiyle

ölçüldü. Ayrıca değerlendirmeye alınan tüm bireylerde demografik bilgileri, diyet alışkanlıklarını, laboratuvar tetkiklerini (ESH, CRP), görsel analog skasını (VAS), yorgunluk skalasını, hastanın hastalığı global değerlendirme skalasını ve doktorun hastalığı global değerlendirme skalasını içeren kontrol grubu değerlendirme formu dolduruldu.

Ortalama 25(OH) vitamin D düzeyi yazın en yüksek kontrol grubunda (25,88 ng/ml) ve AS grubunda (24,38 ng/ml) iken FMS grubunda (23,46 ng/ml) ve OA grubunda (19,23 ng/ml) daha düşük saptandı. Kış mevsiminde ise yine kontrol grubunda en yüksek (17,54 ng/ml) bulunurken AS grubunda ise en düşük değer (12,04 ng/ml) saptanmıştır. Ortalama 25(OH) vitamin D düzeyinin yaz ve kış mevsimi arasındaki değişimi tüm gruplarda anlamlı derecede yazın yüksek bulunmuştur. AS grubunda ortalama BASDAİ değeri yaz ve kış mevsiminde anlamlı farklılık göstermedi ve her iki mevsimde de vitamin D ile BASDAİ arasında ilişki saptanmadı. OA grubunda WOMAC toplam skoru kışın daha yüksekti, yaz ve kış mevsimindeki değişim anlamlıydı ve her iki mevsimde de vitamin D ile WOMAC toplam skoru arasında negatif ilişki saptandı. FMS grubunda FEA toplam skoru kışın daha yüksekti, yaz ve kış mevsimindeki değişim anlamlıydı. HADS skorları yaz ve kış mevsiminde anlamlı farklılık göstermedi. FEA skorları ile vitamin D arasında negatif ilişki kurulurken HADS skorlarıyla D vitamini arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda OA grubunda mevsimsel 25(OH) vitamin D düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı ilişki saptandı, FMS grubunda ise iki değerlendirme ölçeğinden sadece birinde anlamlı ilişki saptandı.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Osteoartrit, Fibromiyalji sendromu, 25 hidroksivitamin D

9. ABSTRACT

The study's purpose is to assess relationship between seasonal serum 25-hydroxyvitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis, osteoarthritis, fibromyalgia syndrome patients and compare with controls group.

Study is planned as a prospective, group controlled cohort. Thirty two ankylosing spondylitis patients, diagnosed according to Modified New York criteria, twenty five osteoarthritis patients diagnosed according to ACR criteria, twenty five fibromyalgia syndrome patients diagnosed 2010 ACR criteria and twenty five healthy controls were recruited for the study. Bi-seasonal measurements of serum 25(OH)D were checked in July, August and September for summertime and in December, January and February for wintertime.

Disease activity were evaluated by BASDAI, WOMAC and FEA-HADS in groups of ankylosing spondylitis, osteoarthritis and fibromyalgia syndrome patients respectively. Serum 25(OH)D level was measured by using the method of high pressure liquid chromatography (HPLC). Alongside the above measurements, visual analogue scale, fatigue scale, demographic data and diet habituations were evaluated by the patients and doctors. Laboratory measurements of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein were also recorded.

The average 25(OH) vitamin D level was found higher in control group (25.88 ng / ml) and AS group (24.38 ng / ml), compared to the FMS group (23.46 ng / ml) and OA group (19.23 ng / ml). In winter measurements, highest 25 (OH) vitamin D levels were still found in the control group (17.54 ng / ml), while AS group had the lowest levels (12.04 ng / ml, respectively). Mean 25 (OH) vitamin D levels were significantly higher in the summer in all groups, compared to winter season. In the AS group there was no significant difference between BASDAI values of summer and winter seasons. And no correlation was found between the vitamin D levels and BASDAI values in both seasons.

In OA group, WOMAC total score was significantly higher in the winter season and there was a negative correlation between the total WOMAC score and vitamin D levels.

FIQ total score in the FMS group was significantly higher in winter compared to summer. HADS scores didn't differ significantly between summer and winter seasons. There was a negative correlation between FIQ scores and vitamin D levels, but no correlation was found between HADS score and vitamin D levels.

Consequently; our study revealed OA group there was a correlation between disease activity and seasonal 25 (OH) vitamin D levels, in FMS group only with one of two assessment scale scores were correlated with 25 (OH) vitamin D levels.

Key Words: Ankylosing spondylitis, osteoarthritis, fibromyalgia syndrome, 25-hydroxyvitamin D

10. KAYNAKLAR

1. Yazmalar L, Ediz L, Alpayci M et al. Seasonal disease activity and serum vitamin D levels in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and osteoarthritis. *Afr Health Sci* 2013;13:4755.
2. Mathieu, C., Gysemans, C., Giulietti, A., ve Bouillon, R., *Vitamin D and diabetes*. *Diabetologia*, 2005. 48(7): p. 1247-1257.
3. Kayaalp OS. Kalsiyotropik ilaçlar. In: *Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe-Tas*, 1998, S; 1337-1448)
4. Rucker D, Allan JA, Fick GH, Hanley DA. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *Can Med Assoc J* 2002; 166: 1517-24
5. Chesney RW, Rosen JF, Hamstra AJ, Smith C, Mahaffey K ve Delica HF. Absence of seasonal variation in serum concentration of 1,25(OH) dihydroxyvitamin D despite a rise in 25 OH vitamin D in summer. *J ClinEndokrinol Metab*. 1981;53: 139-42
6. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y: Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007 66(9):113742.
7. Ranganathan P. Genetics of bone loss in rheumatoid arthritis-rolr of vitamin D recerptor polymorphisms. *Rheumatology* 2009;48:342-346.

8. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In; Braunwald E, Fauci A.S, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Jameson J.L (ed). Harrison İç Hastalıkları prensipleri (15. baskı) cilt 2, Nobel Tıp Kitapevleri, 2004;2192-2205.
9. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. Am J Clin Nutr 1999;69: 842-856
10. Lips, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocrine Rev.2001, 22,477–501).
11. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, Sulli A, Paolino S, Serio B: Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. Clin Exp Rheumatol. 2006, 24(6):702-4).
12. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab. 1987, 64: 1165–1168.
13. Johnson JM, Maher JW, Demaria EJ, Downs RW, Wolfe LG, Kellum Jm. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. Ann Surg, 2006;243:701–705.
14. Lips P. Vitamin D physiology, Progress in Biophysics and Molecular Biology 92 2006; 4–8.
15. Morita R, Yamamoto I, Takada M, Ohnaka Y, Yuu I. Hypervitaminosis D. Nippon Rinsho. 1993;51(4):984-988.
16. Hesse V, Jahreis G. Vitamin D-induced tissue calcinosis and arteriosclerosis changes. II Current knowledge and conclusions for preventive vitamin D administration in infancy and early childhood. Padiatrie und ihre Grenzgebiete 1990;29:213–219.
17. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Lewine MA, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden SC, Weisman Y, Zadik Z. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. Horm Res. 2002;58(1):39-51.
18. Kruse K. Endocrine control of calcium and bone metabolism. “Clinical Paediatric Endocrinology” (Ed. CGD Brook)’da. 3. Baskı, Blackwell Science Ltd, Oxford. 1995;712-743.
19. Bikle, D., *Nonclassic actions of vitamin D*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(1): p. 26-34.
20. Cantorna, M. T., Zhu, Y., Froicu, M., ve Wittke, A., *Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system*. Am J Clin Nutr, 2004. 80(6 Suppl): p. 1717S-1720S.
21. Adorini, L., Giarratana, N., ve Penna, G., *Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells*. Semin Immunol, 2004. 16(2): p. 127-134.
22. Holick, M. F., *Vitamin D: extraskeletal health*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. 39(2): p. 381-400, table of contents.

23. Holick, M. F., *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med, 2007. 357(3): p. 266-281.
24. Liu, P. T., Stenger, S., Li, H., Wenzel, L., Tan, B. H., Krutzik, S. R., Ochoa, M. T., Schauber, J., Wu, K., Meinken, C., Kamen, D. L., Wagner, M., Bals, R., Steinmeyer, A., Zugel, U., Gallo, R. L., Eisenberg, D., Hewison, M., Hollis, B. W., Adams, J. S., Bloom, B. R., ve Modlin, R. L., *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response*. Science, 2006. 311(5768): p. 1770-1773
25. Munger KLM, Zhang S M, O'Reilly E. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology 2004; 62:60-5.
26. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Crhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum 2004; 50:72-7
27. Cutolo M, Otsa K. Vitamin D, immunity and lupus. Lupus 2008; 17:6-10
28. Kumar R. Prenatal factors and the development of asthma. Curr Opinion Pediatrics 2008; 20:682-7.
29. Hansdottir S, Monich MM, Hinde SL, Lovan N, Look DC, Hunnighake GW. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. J Immunology 2008; 181:7090-9.
30. Binkley, N., Ramamurthy, R., ve Krueger, D., *Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2010. 39(2): p. 287-301, table of contents.
31. Hyppönen E, Laara, E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of Type 1 diabetes: a birth cohort study. Lancet 2001; 58:1500-3.
32. Schwalfenberg G. Not enough vitamin D, Health consequences for Canadians Can Fam Physician. 2007 May; 53(5): 841-854.
33. Melhius H, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Berglund L, Mallmin H, et al. Plasma 25 Oh hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:2637-45.
34. Martins D, Wolf M, Pan D. Prevalence of cardiovascular factors and the serum levels of 25 hydroxyvitamin D in the United States: data from the third National Health and Nutrition Examination Surveys. Arch Intern Med 2007; 167:1159-65.
35. Wang J, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency, and risk of cardiovascular disease Circulation 2008;117 (online publication Jan 7).
36. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology, and Prevention. Circulation 2003; 108:2154-69.
37. G.Slobodin, I. Rosner, D. Rimar, N. Boulman, M. Rozenbaum, M. Odeh: Anklosing Spondylitis:Field in Progress.IMAJ 2012,14;763-767.

38. G. Slobodin, I. Reyhan, N. Avshovich, et al: Recently diagnosed axial spondyloarthritis: gender differences and factors related to delay in diagnosis. *Clin Rheumatol* 2011; 30 (8):1075-80.
39. M. J Philip, Spondyloarthritis Update. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66(3):203-9.
40. H. Loch, E. Kihlstrom, F.D. Lindstrom: Reactive arthritis after salmonella among medical doctors: study of an outbreak. *J Rheumatol* 1993; 20:845-8.
41. J.D. Taurog: The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum* 2007;56:2478-81.
42. M.A. Brown: Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:318-323.
43. P.K. Gregersen, L.M. Olsson: Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27:363-391
44. R. Imrich, J. Rovensky, M. Zlnay, Z. Radikova, L. Macho, M. Vigas, J. Koska: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:671-674
45. E. Vinet, C. Pineau, C. Gordon, A.E. Clarke, S. Bernatsky: Anti-TNF therapy and pregnancy outcomes in women with inflammatory arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2009 Jan;5(1):27-34
46. Ankylosing spondylitis and urogenital infection. *Br Med J* 1960;1:865-6.
47. E. Kihlstrom, A. Gronberg, A. Bengtsson: Immunoblot analysis of antibody response to *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1989;18:377-83.
48. M. van der Paardt, J.C. van Denderen, A.J. van den Brule, S.A. Morre, I.E. van der Horst-Bruinsma, P.D. Bezemer, et al: Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in urine of male patients with ankylosing spondylitis is not increased. *Ann Rheum Dis* 2000;59:300-2.
49. H.Y. Chung, P. Machado, D. van der Heijde, M.A. D'Agostino, M. Dougados: Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 809-16.
50. R.G. Francois, L. Neure, J. Sieper, J. Braun: Immunohistological examination of open sacroiliac biopsies of patients with ankylosing spondylitis: detection of tumor necrosis factor-alpha in two patients with early disease and transforming growth factor beta in three more advanced cases. *Ann RheumDis* 2006; 65:713-20
51. H. Appel, R. Maier, P. Wu, et al: Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R95.

52. D.L. Longo, D.L. Kasper, J.L. Jameson: The Spondyloarthritides Pathogenesis. Harrison Internal Medicine, 18th ed, 2012:2774.
53. M. Rudwaleit, S. Siebert, Z. Yin, et al: Low T cell production of TNF-alpha and INFgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2000;60:36-42.
54. M. Khan: Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907
55. J. Sieper, J. Braun, M. Rudwaleit, A. Boonen, A. Zinch: Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(sup iii):iii8-iii18.
56. M. Rudwaleit M, et al: Inflammatory Back Pain in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(2):569-578.
57. M. Khan: Update on Spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;136:896-907.
58. N. Turkcapar, et al: The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int* 2006;26:663-668.
59. S. van der Linden, H.A. Valkenburg, A. Cats: Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
60. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R: The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218-27.
61. Goei The HK, Steven MM, Van der Linden SM, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A comparison of the Rome, New York and modified New York criteria in patients with a positive clinical history screening test for ankylosing spondylitis. *Br J Rheum* 1985;242-9.
62. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6): 777-83.
63. Rudwaleit M, van der Heijde D., Landewé R., Akkoc N., Brandt J, Braun J. et al. New ASAS classification criteria for peripheral spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl.3): 127.
64. A. Spoorenberg, A. van Tubergen, R. Landewé, M. Dougados, S. van der Linden, H. Mielants, H. van de Tempel, D. van der Heijde: Measuring disease activity in ankylosing spondylitis: patient and physician have different perspectives. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Jun;44(6):789-95.
65. A. Spoorenberg, D. van der Heijde, E. de Klerk, M. Dougados, K. de Vlam, H. Mielants, et al: Relative value of the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive

protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-4.

66. D. van der Heijde, B. Dijkmans, P. Geusens, J. Sieper, K. DeWoody, P. Williamson, *et al*: Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52:582-91.

67. M-C. Park, S-W. Lee, S-T. Choi, Y-B. Park, S-K. Lee: Bone and cartilage turnover markers, bone mineral density, and radiographic damage in men with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(suppl):S641.

68. D. Kane, S. Pathare: Early Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:641-657.

69. U. Weber, R.G. Lambert, M. Ostergaard, J. Hodler, S.J. Pedersen, W.P. Maksymowych: The diagnostic utility of magnetic resonance imaging in spondylarthritis: an international multicenter evaluation of one hundred eighty-seven subjects. *Arthritis Rheum* 2010; 62:3048-58.

70. V. Devauchelle-Pensec, M.A. D'Agostino, J. Marion, *et al*: Computerized tomography scan facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondyloarthritis: Results of the ECHOSPA cohort. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1412-19.

71. H. Dagfinrud, T.K. Kvein, K. Hagen: Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD002822.

72. A.P. Cairns, S.A. Wright, A.J. Taggart, S.M. Coward, G.D. Wright: An open study of pulse pamidronate treatment in severe ankylosing spondylitis, and its effect on biochemical markers of bone turnover. *Ann Rheum Dis* 2005;64:338-9.

73. J.Zochling, D. van der Heijde, M. Dougados, J. Braun: Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423-32.

74. A. Wanders, D. Heijde, R. Landewe, J.M. Behier, A. Calin, I. Olivieri, *et al*: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;52: 1756-65.

75. J.Chen, C. Liu: Sulphasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004800.

76. W.P. Maksymowych, G.S. Jhangri, A.A. Fitzgerald, S. LeClerq, P. Chiu, A. Yan, *et al*: A six-month randomised, controlled, double-blind, dose-response comparison of intravenous pamidronate (60 mg versus 10 mg) in the treatment of nonsteroidal antiinflammatory drug-refractory ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2002;46:766-

73.

77. J.D. Gorman, K.E. Sack, J.C. Davis Jr: Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumour necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.

78. A. Barr, A. Keat: Spondyloarthritides: evolving therapies. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:221.

79. J. Braun, J. Brandt, J. Listing, A. Zink, R. Alten, W. Golder, E. Gromnica-Ihle, H. Kellner, A. Krause, M. Schneider, H. Sorensen, H. Zeidler, W. Thriene, J. Sieper: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002, 359:1187-1193.

80. M. Rudwaleit, J. Listing, J. Brandt, J. Braun, J. Sieper: Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004, 63:665-670.

81. J. Brandt, A. Khariouzov, J. Listing, H. Haibel, H. Sorensen, L. Grassnickel, M. Rudwaleit, J. Sieper, J. Braun: Six-month results of a double-blind, placebocontrolled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003, 48:1667-1675.

82. A. Gottlieb, N.J. Korman, K.B. Gordon, S.R. Feldman, M. Lebwohl, J.Y. Koo, A.S. vanVoorhees, C.A. Elmets, C.L. Leonardi, K.R. Beutner, R. Bhushan, A. Menter: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58:851-864

83. A. Boonen, T. Brinkhuizen, R. Landewe, D. van der Heijde, J.L. Severens: Impact of ankylosing spondylitis on sick leave, presenteeism and unpaid productivity, and estimation of the societal cost. *Ann Rheum Dis* 2010,69:1123-1128.

84. W.P. Maksymowych, K.L. Gooch, R.L. Wong, H. Kupper, D. van der Heijde: Impact of age, sex, physical function, health-related quality of life, and treatment with adalimumab on work status and work productivity of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010, 37:385-392.

85. D. van der Heijde, C. Han, K. DeVlam, G. Burmester, F. van den Bosch, P. Williamson, M. Bala, J. Han, J. Braun: Infliximab improves productivity and reduces workday loss in patients with ankylosing spondylitis: results from a randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum* 2006, 55:569-574.

86. P. Emery, P. Durez, M. Dougados, C.W. Legerton, J.C. Becker, G. Vratsanos, H.K. Genant, C. Peterfy, P. Mitra, S. Overfield, K. Qi, R. Westhovens: Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis* 2010, 69: 510-516.

87. M. Schiff, L. Bessette: Evaluation of abatacept in biologic-naive patients with active rheumatoid arthritis [includes some 2-year data from ATTEST trial]. *Clin Rheumatol* 2010, 29:583-591.
88. M. Schiff, M. Keiserman, C. Coddington, S. Songcharoen, A. Berman, S. Nayiager, C. Saldate, R. Aranda, J.C. Becker, C. Zhao, M. Le Bars, M. Dougados: Two-year efficacy and safety in abatacept-treated patients with RA who received continuous therapy or switched from infliximab to abatacept: the ATTEST trial. *Ann Rheum Dis* 2009, 38: 575.
89. M. Schiff, C. Pritchard, J.E. Huffstutter, V. Rodriguez-Valverde, P. Durez, X. Zhou, T. Li, K. Bahrt, S. Kelly, M. Le Bars, M.C. Genovese: The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 1708-1714.
90. Forman MD, Kaplan DA, Muller GF, et al: The epidemiology of osteoarthritis of the knee, in *Epidemiology of Osteoarthritis*, ed. JG Peyron. Ciba-Geigy, Paris. 243, 1980
91. Brandt KD, Flusser D: Osteoarthritis, _n; prognosis in the Rheumatic Diseases, ed N Bellamy. Kluwer Academic Publishers; Lanchester, UK 11, 1991
92. Martin JA, Buckwalter JA, Articular cartilage chondrocytes senescence and osteoarthritis. *Biogerontology* 3(5):257-264, 2002
93. Wluka AE, Ciccutini FM, Spector TD: Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas* 35(3): 183-99, 2000
94. Felson DT, Radinb EL: What causes knee osteoarthritis: are different compartments susceptible to different risk factors? *J Rheumatol* 1994; 21: 181-183
95. Jadelis K, Miller ME, Ettinger WH Jr, et al: Strength, balance and modifying effects of obesity and knee pain: Results from the Observational Arthritis Study in Seniors (oasis). *J Am Geriatr Soc* 49(7): 884-91, 2001
96. Oegama TR, Thomson RG Jr: Cartilage-bone interface (tide-mark), in *Cartilage Changes in Osteoarthritis*, ed. Brandt KD. Indiana University School of Medicine: Indianapolis. 43, 1990
97. Reilly DT, Martens M: Experimental analysis of the quadriceps muscle force and patellafemoral joint reaction force for various activities. *Acta Orthop Scand* 43(2): 126-37, 1972
98. Kokino S, Birtane M. Osteoartrit kliniği ‘tanı ve ayırıcı tanısı’. İn; Romatizmal hastalkklar tanı ve tedavisi, Eds; Göksoy T, Yüce Yayım, İstanbul 2002, s:388-404
99. Cerrahoglu L, Duruöz M. Osteoartritte etiyopatogenez ; Romatizmal hastalkklar tanı ve tedavisi, Eds; Göksoy T, Yüce Yayım, _stanbul 2002, s:379-387.

100. Henry J, Mankin D: Pathogenesis of Osteoarthritis. Kelley's Textbook of Rheumatology, sixth edition, volume II, Saunders Company, 2001
101. Klippel HJ. Criteria for the Classification and Diagnosis of the Rheumatic Diseases. In: Primer on the Rheumatic Diseases. thirteen Edition, 2008, pp; 669-682.
102. Felson DT, Anderson JJ, Naimack A. Obesity and symptomatic knee osteoarthritis: Results from the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 130.
103. Bray GA, Jordan HA, Sims EA. Evaluation of the obese patient: An algorithm. *JAMA* 1976; 235: 1487-91.
104. Yasuda K, Sasaki T. The mechanics of treatment of the osteoarthritic knee with a wedged insole. *Clin Orthop* 1985; 215:162.
105. Kirkley A. The effect of bracing on varus gonarthrosis. *J Bone Joint Surg* 1999; 80: 163-8.
106. Hicks JE, Gerber LH. Rehabilitation in the management of patients with osteoarthritis. Moskowitz R, Howell D, Goldberg V, Mankin H (Ed.). *Osteoarthritis: Diagnosis and medical/surgical management*. WB Saunders, Philadelphia, 1992, pp.427-64.
107. Minor MA, Hewett JE, Webel RR. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1396.
108. Feinberg J, Marzouk D, Sokolek C. Effects of isometric versus range of motion exercise on joint pain and function in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 28.
109. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAID's in rheumatic disorders 2005: a global perspective, *inflammopharmacology* 2005; 13(4): 343-70.
110. Rashid S, Revell P, Flemingway A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet* 1989; 2: 519-22.
111. Budd K. Chronic pain-Challenge and response. *Drugs* 1994; 47: 33-8.
112. Sift Carter R, Ebner D, Brenner D, et al. Use of topical NSAIDs in patients receiving systemic NSAID treatment: a pharmacy-based study in Germany. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (2): 217-8.
113. Altman RD, Aven A, Holmburg CE. Capsaicin cream 0.025 % as monotherapy for osteoarthritis: A double-blind study. *Arthritis Rheum* 1994; 23: 25.
114. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 3-9.
115. Monfort J, Nacher M, Montell E. Chondroitin sulphate and hyaluronic acid inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *Drugs Exp Clin Res* 2005; 31: 71-6.

116. Jüni P, Reichenbach S, Trelle A. Efficacy and safety of intraarticular Hylan or Hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2007; 56(11): 3610-19.
117. Mazza SA, Brandt KD, Lane KA. Knee pain reduces joint space width in conventional standing anteroposterior radiographs of osteoarthritic knees. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1223-37.
118. Burkhardt D, Ghosh P. Laboratory evaluation of antiarthritic drugs as potential chondro-protective agents. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17 (Suppl 1): 3.
119. Yunus MB, İnandırıcı F. Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis and biopathophysiologic mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS (Eds). *Myofascial Pain and Fibromyalgia. Trigger point Management*. Mosby, St. Louis. 2002; 3-31.
120. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999; 26: 1570-6.
121. McNally JD, Matheson DA, Bakowsky VS. The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada. *Chronic Dis Can* 2006; 27 (1): 9-16.
122. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944.
123. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, et al. Significance of catechol-O- methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003; 23 (3): 104-7.
124. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 433-39.
125. Cohen C, Buskila D, Neumann L, et al. Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 845-7.
126. 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): 118-26.
127. Boissevan MD, Mc Cain GA: Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain* 1991; 45, 227-38.
128. Carette S: Fibromyalgia 20 years later: What have we really accomplished; *J Rheumatol* 1995; 22 (4): 590-92.
129. Tishler M, Levy O, Maslakov I, et al. Neck injury and fibromyalgia - are they really associated? *J Rheumatol* 2006; 33: 1183-85.
130. Borman P, Çeliker R, Haşcelik Z. Muscle performance in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology International* 1999; 19 (1-2): 27-30.

131. E Van Cauter, L Plat and G Copinschi, "Interrelations between sleep and the somatotropic axis," *Sleep* 1998; 21 (6): 553-566.
132. RM Bennett, SR Clark, SM Campbell and CS Burckhardt, "Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain" *Arthritis and Rheumatism* 1992; 35 (10): 1113-16.
133. R. Geenen, J. W. G. Jacobs, and J. W. J. Bijlsma, "Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia" *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2002; 28 (2): 389-404.
134. KD Jones, P Deodhar, A Lorentzen, RM Bennett, and AA Deodhar, "Growth hormone perturbations in Fibromyalgia: a review" *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2007; 36 (6): 357-379.
135. RL Garrison and PC Breeding "A metabolic basis for fibromyalgia and its related disorders: the possible role of resistance to thyroid hormone" *Medical Hypotheses* 2003; 61 (2): 182-189.
136. W Katon, M Sullivan and E Walker, "Medical symptoms without identified pathology: relationship to psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits" *Annals of Internal Medicine*. 2001; 134 (9): 917-25.
137. MJ Bair, RL Robinson, W Katon and K Kroenke, "Depression and pain comorbidity: a literature review" *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163 (20): 2433-45.
138. LM Arnold, PE Keck and JA Welge, "Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review" *Psychosomatics*. 2000; 41 (2): 104-113.
139. Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: A new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions and the related issue of disease versus illness. *Seminary Arthritis Rheum*. 2008; 37 (6): 339-52.
140. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36 (6): 339-56.
141. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions: A textbook of rheumatology*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2001; 1812-44.
142. Yurdakul S. Yumuşak Doku Romatizması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Romatizmal Hastalıklar Sempozyumu. 1999; 19-24.
143. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weismann MH (eds). *Rheumatology*. 2003; 701-12.
144. Uğurlu H, Arasıl T. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar, Fibromyalji. Güneş Kitabevi, 2012.
145. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in general population, *Arthritis Rheum*. 1995; 38: 19-28.

146. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995; 38 (1):19-28.
147. Gürer G, Şendur ÖF. Fibromiyaljili hastalarımızın klinik özellikleri ile bulgular arasındaki korelasyonlar. *Romatizma* 2006; 21: 41-4.
148. Yılmaz H, Uğurlu H, Sallı A. Fibromyalji sendromlu hastalarda kas performansı. *Romatizma* 2007; 22: 43-7.
149. Blanco LE, deSerres FJ, Fernandez- Bustillo, Kassam DA, Arbesu D, Rodriguez C, Torre JC. Alpha 1-Antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. *Med Hypotheses* 2005; 64: 759-69.
150. Regland B, Andersson M, Abrahamsson L, Bagby J, Dyrehag LE, Gottfries CG. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1997; 26: 301-7.
151. Cook DB, Stegner AJ, McLoughlin MJ. Imaging pain of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep,* 2007; 11: 190-200.
152. Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jürgens T, Schuierer G, Leinisch E, Bogdahn U. Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia-a voxel based morphometry study. *Pain* 2007; 132: 109-116.
153. Wolfe F, Hugh A. Smythe, Mumammad B. Yunus, Robert M. Bennett, Claire Bombardier et al. The American Collage of Rheumatology 1990 Criteria for The Classification of Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism.* 1990; 33: 24-32.
154. Yunus MB, İnanıcı F, Aldag JC. Incomplete fibromyalgia syndrome: A clinical comparison with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 258.
155. Yunus MB, İnanıcı F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 2000; 27: 485-90.
156. Wolfe F and Michaud K, "Outcome and predictor relationships in fibromyalgia and rheumatoid arthritis: evidence concerning the continuum versus discrete disorder hypothesis," *Journal of Rheumatology.* 2009; 36 (4): 831-36.
157. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P et al. The American Collage of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 2010; 62 (5): 600-610.
158. 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.

159. Bennett R, Friend R, Marcus D, et al. Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia: Validation of the Modified 2010 Preliminary ACR Criteria and the Development of Alternative Criteria. *Arthritis Care & Research* 2014 Feb; 10:1002
160. Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; In *arthritis and allied Condition*, 1992; 12: 1383.
161. Howard S Smith, MDI Richard Harris, et al. Fibromyalgia: An Afferent Processing Disorder Leading to a Complex Pain Generalized Syndrome. *Pain Physician* 2011; 14: 217-45.
162. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007; 21 (3): 499-511.
163. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosum M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1561-65.
164. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14 ;3: CD008244.
165. Hauser W, Wolfe F, Tolle T et al. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2012; 26: 297-307.
166. Malemud CJ. Focus on pain mechanisms and pharmacotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27 (56): 86-91.
167. Enrico Bellato, I Eleonora Marini, I Filippo Castoldi, et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Pain Research and Treatment* 2012; Article ID 426130, 17 pages.
168. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007; 21 (3): 499-511.
169. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31: 206-19
170. Wolfe F and Michaud K, "Outcome and predictor relationships in fibromyalgia and rheumatoid arthritis: evidence concerning the continuum versus discrete disorder hypothesis," *Journal of Rheumatology*. 2009; 36 (4): 831-36.
171. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007; 21 (3): 499-511.
172. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (4): 536-41.
173. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010; 37: 2156-66.

174. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 111-17.
175. Vierck CJ. A mechanism-based approach to prevention of and therapy for fibromyalgia. *Pain Res Treat* 2012; 951354. Epub 2011 Oct 2.
176. M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2009; 2: 59-66.
177. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: reliability and validity. *Rheumatol Int.* 2005 May;25(4):280-4.
178. Tüzün EH, Eker L. et al: Acceptability, reliability, validity and responsiveness of the Turkish version of WOMAC osteoarthritis index. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2005;13:28-33
179. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: Development and validation. *J Rheumatol.* 1991; 18 (5): 728-33.
180. Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): A review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23 (39): 154-62.
181. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheum Int.* 2000; 20 (1): 9-12.
182. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L ve ark. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1997;8: 280-287.
183. Mahdy, S., Al-Emadi, S. A., Khanjar, I. A., Hammoudeh, M. M., Sarakbi, H. A., Siam, A. M., ve Abdelrahman, M. O., *Vitamin D status in health care professionals in Qatar.* *Saudi Med J*, 2010. 31(1): p. 74-77.
184. Mithal, A., Wahl, D. A., Bonjour, J. P., Burckhardt, P., Dawson-Hughes, B., Eisman, J. A., El-Hajj Fuleihan, G., Josse, R. G., Lips, P., ve Morales-Torres, J., *Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D.* *Osteoporos Int*, 2009. 20(11): p. 1807-1820.
185. M. Haroon, U. Bond, N. Quillinan, M. J. Phelan, and M. J. Regan, "The prevalence of vitamin D deficiency in consecutive new patients seen over a 6-month period in general rheumatology clinics," *Clinical Rheumatology*, vol. 30, no. 6, pp. 789–794, 2011.
186. Heidari B, Shirvani JS, Firouzjahi A, et al. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis.* 2010;13: 340–6. The results of this study indicate a positive association of vitamin D deficiency with a variety of nonspecific bone pain, particularly in women
187. Cinar, Nese, et al. "Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey." *European journal of internal medicine* 25.2 (2014): 197-201.

188. Urruticoechea-Arana, Ana, et al. "Vitamin D deficiency in chronic inflammatory rheumatic diseases: results of the cardiovascular in rheumatology [CARMA] study." *Arthritis research & therapy* 17.1 (2015): 1-10
189. Zhang, Pingping, et al. "Serum Vitamin D and Pyridinoline Cross-Linked Carboxyterminal Telopeptide of Type I Collagen in Patients with Ankylosing Spondylitis." *BioMed Research International* (2014).
190. Erten S, Kucuksahin O, Sahin A et al. Decreased plasma vitamin D levels in patients with undifferentiated spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. *Intern Med* 2013;52: 33944.
191. Mermerci Baskan B, Pekin Dogan Y, Sivas F, Bodur H, Ozoran K. The relation between osteoporosis and vitamin D levels and disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2010, 30(3):375-81
192. Hmamouchi I, Allali F, Hamdaoui B et al. The relation between disease activity, vitamin D levels and bone mineral density in men patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Rep* 2013;5:e3:711.
193. Hmamouchi I, Paternotte S, Borderie D, Dougados M. Vitamin D deficiency is associated with a more active and severe disease in early axial spondyloarthritis: data from the DESIR Cohort. 77th Annual Meeting of the American College of Rheumatology / 48th Annual Meeting of the Association of Rheumatology Health Professionals, San Diego, CA, 2530 October 2013. *Arthritis Rheum*, 2013;65 (suppl 10):S649 (Abstract).
194. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int.* 2001, 12(12):1031-5
195. Lange U, Teichmann J, Strunk J, Müller-Ladner U, Schmidt KL: Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int.* 2005, 16(12)
196. Cai, Guoqi, et al. "Vitamin D in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis." *Clinica Chimica Acta* 438 (2015): 316-322.
197. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA, Pols HA. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol.* 2009;15(5):230-7.
198. B. Heidari, P. Heidari, and K. Hajian-Tilaki, "Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis," *International Orthopaedics*, vol. 35, no. 11, pp. 1627–1631, 2011.
199. M. A. Abu El Maaty, R. S. Hanafi, S. E. Badawy, and M. Z. Gad, "Association of suboptimal 25-hydroxyvitamin D levels with knee osteoarthritis incidence in post-menopausal Egyptian women," *Rheumatology International*, vol. 33, no. 11, pp. 2903–2907, 2013.

200. Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, Dam TL, Nevitt MC, Lane NE. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):511-4
201. R. K. Chaganti, N. Parimi, P. Cawthon, T. L. Dam, M. C. Nevitt, and N. E. Lane, "Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 62, no. 2, pp. 511–514, 2010
202. S. Konstari, M. Paananen, M. Heliövaara et al., "Association of 25-hydroxyvitamin D with the incidence of knee and hip osteoarthritis: a 22-year follow-up study," *Scandinavian Journal of Rheumatology*, vol. 41, no. 2, pp. 124–131, 2012.
203. S. Konstari, L. Kaila-Kangas, T. Jaaskelainen et al., "Serum 25- hydroxyvitamin D and the risk of knee and hip osteoarthritis leading to hospitalization: a cohort study of 5274 Finns," *Rheumatology*, vol. 53, no. 10, pp. 1778–1782, 2014.
204. Mateos, F., et al. "Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia." *Osteoporosis International* 25.2 (2014): 525-533.
205. Wepner, Florian, et al. "Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: A randomized placebo-controlled trial." *PAIN®* 155.2 (2014): 261-268.
206. Matthana MH. The relation between vitamin d deficiency and fibromyalgia syndrome inwomen. *Saudi Med J.* 2011;32:925–9. This article defines the relationship between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome and evaluates the effect of replacement with vitamin D.
207. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol* 2008;14:12–6.
208. Warner AE, Arnsperger AS. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol.* 2008;14:12–6.
209. Okumus, Muyesser, et al. "Fibromyalgia syndrome: is it related to vitamin d deficiency in premenopausal female patients?." *Pain Management Nursing* 14.4 (2013): e156-e163.
210. De Rezende Pena C, Grillo LP, Das Chagas Medeiros MM. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D serum levels in patients with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol.* 2010;16:365–9. This study showed that light to moderate deficient and insufficient 25(OH)D levels are not found more commonly in patients with FM.
211. Daniel D, Pirota MV. Fibromyalgia—should we be testing and treating for vitamin D deficiency? *Aust Fam Physicia.* 2011;40:712–6. This review aims to synthesize the evidence whether general practitioners should be testing and treating these patients for vitamin D deficiency in fibromyalgia.
212. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, et al. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2007;26:551–4.

EKLER

Ek 1- Fibromiyalji Sendromu ACR 1990 Sınıflama Kriterleri

1. Yaygın ağrı öyküsü olması: Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzerinde ve altında olması gerekir. Buna ek olarak aksiyel iskelet ağrısının da (boyun, göğsün ön duvarı, torakal omurga veya bel ağrısı şeklinde) olması gerekir. En az 3 ay süre ile ağrı devam etmelidir.

2. Palpasyonla 18 hassas noktadan en az 11'inde ağrı olması: Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır. Bir noktanın ağrılı kabul edilmesi için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. HN muayenesi yapmak için hasta muayene masasına yatırılmalı, her bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrı olup olmadığı sorulmalıdır. Baş ya da işaret parmağı ile yaklaşık 4 kg'lık bir kuvvet uygulanarak yapılmalıdır. Alın ortasına parmakla bastırılınca tırnak altında beyazlık oluşturan kuvvet yaklaşık olarak 4 kg'dır (154).

Bu 18 noktanın yerleşimi şöyledir (Şekil 4);

- Oksiput: Bilateral suboksipital kas insersiyolarında
- Alt servikal: Bilateral, C5-7 intertransvers bölgelerin önünde
- Trapez: Bilateral, üst sınırın orta noktasında
- Supraspinatus: Bilateral, spina skapula üzerinde medial sınıra yakın olan kas origosu
- İkinci kosta: Bilateral, ikinci kostokondral bileşkenin, üst dış kısmı
- Lateral epikondil: Bilateral, epikondillerin 2 cm distalinde
- Gluteal: Bilateral, kalçaların üst dış kadranında
- Büyük trokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının arkası
- Diz: Bilateral, eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

Ek 2-Fibromiyalji Sendromu 2010 ACR Kriterleri

Aşağıdaki 3 kriter karşılanıyorsa fibromiyalji tanısı konur;

1. Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddet ölçeği (SŞÖ) ≥ 5 veya

Yaygın ağrı indeksi (YAI): 3-6 ve semptom şiddet ölçeği (SŞÖ) ≥ 9

2. Semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması
3. Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmaması

Yaygın Ağrı İndeksi (YAI) son bir haftadan fazla süredir ağrı yakınması olan bölgelerin sayısıdır. Omuz kuşağı (sağ/sol), üst kol (sağ/sol), ön kol (sağ/sol), kalça (sağ/sol), uyluk (sağ/sol), bacak (sağ/sol), çene (sağ/sol), göğüs, abdomen, sırt, bel ve boyun olmak üzere 19 bölge ağrı açısından sorgulanarak, hasta ağrıyan yerlerin toplamına göre “0-19 puanlık YAI” bölümünden her ağrıyan bölge 1 puan olacak şekilde puan alır. Semptom Şiddet Ölçeği (SŞÖ) ile hasta son bir haftadan uzun süredir olan semptomların şiddetine göre değerlendirilir. Semptomlar; yorgunluk, yorgun uyanmak, bilişsel problemler ve somatik semptomlar olmak üzere 4 bölümde incelenir. Her bölümde var olan semptomların şiddetine göre; 0:sorun yok, 1:hafif/ara sıra, 2:orta dereceli/sıklıkla. 3:şiddetli/devamlı olarak değerlendirilir.

Somatik semptomlar olarak hastaya; kas ağrısı, irritabl barsak, hafıza sorunları, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/kramp, uyuşma/karınca, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, bulantı, asabiyet, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş basması, saç dökülmesi, sık idrara gitme, ağrılı idrar yapma, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, reynaud fenomeni, kulak çınlaması, ürtiker, kusma, midede ekşime, yanma, oral ülser, tat duyusunda azalma-değişme, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, raş, güneşe hassasiyet, işitme güçlüğü, kolay morarma gibi fibromiyaljiye görülebilen semptomlar sorulur. Somatik semptomlar da benzer şekilde; 0: semptom yok, 1: az sayıda, 2: orta sayıda, 3: çok sayıda semptom olarak değerlendirilir. Olgu SŞÖ’de her bölümde “0-3 puan” üzerinden olmak üzere, 4 bölüm toplamında “0-12 puan” üzerinden değerlendirilir.

Ek 3-2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri

Ağrı yerleşim skoru (AYS):

Aşağıda belirtilen 28 alanın her biri için geçtiğimiz 7 gün içinde devamlı ağrı hissettiklerinizi işaretleyiniz. Toplam skor 0 ile 28 arasında olacaktır.

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

10 maddeli semptom etkilenme sorgulaması (SES):

Aşağıdaki 10 sorunun her biri için son 7 günde sıkça hissettiğiniz belirtilerin yoğunluğunu en iyi ifade eden tek kutucuğu işaretleyiniz

		0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
1. Ağrı	Ağrı yok	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Dayanılmaz ağrı
2. Enerji	Çok fazla enerji	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Enerji yok
3. Tutukluk	Tutukluk yok	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Şiddetli tutukluk
4. Uyku	Dinlenmiş uyanma	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Çok yorgun uyanma
5. Depresyon	Depresyon yok	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Şiddetli depresyon
6. Hafıza problemleri	İyi hafıza	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Çok kötü hafıza
7. Anksiyete (Endişe)	Anksiyete yok	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Çok anksiyete
8. Dokunmaya duyarlılık	Duyarlılık yok	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Çok duyarlı
9. Denge problemleri	Denge bozukluğu yok	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Ciddi denge bozukluğu
10. Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa	Duyarlılık yok	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Aşırı duyarlılık

duyarlılık

Not: 10 ayrı skor toplanır. Toplam skor 0 ile 100 arasında olacaktır. SES skorunu elde etmek için bu toplam skor 2'ye bölünür.

Aşağıdaki durumları karşılayan bir hasta büyük ihtimalle FM'dir: *

1. Semptomlar ve ağrı yerleşimi en az son 3 aydır devam ediyorsa
2. Ağrı yerleşim skoru ≥ 17 ise
3. SES skoru ≥ 21 ise

*1. Fibromiyalji hastalarında semptomlar süreklilik gösterir. Sadece sayısal değerlere dayanan bir tanı hatalı olabilir.

*2. Diğer ağırlı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar fibromiyalji tanısını dışlamaz.

*3. Hastanın bütün semptomlarına açıklık getirebilen ve/veya semptomların ciddiyetine katkıda bulunan her bir durumun ortaya konulması için dikkatli bir klinik değerlendirme daima gereklidir.

Ek-4 BASDAI

BASDAI

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK:



- Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

- Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

- Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

- Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

- Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?

0 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

- Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?

YOK
2 veya daha fazla saat
0 Yarım saat 1 saat 1.5 saat 2
| | | | |

TOPLAM: I_I_I, I_I

Ek-5 WOMAC Değerlendirme Anketi

Bölüm A		HASTA İÇİN AÇIKLAMALAR				
Aşağıdaki sorular incelenen eklem veya eklemlerde artrite (kireçlenmeye) bağlı olarak hissettiğiniz ağrı ile ilgilidir. Her durum için son 48 saat içinde hissettiğiniz ağrı şiddetini belirtiniz (Lütfen tercih ettiğiniz seçeneğe bir çarpı koyunuz)						
SORU: Ne kadar ağrınız var						
1- Düzgün bir zeminde yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Merdiven inip çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- Gece yatağınızda iken uykunuzu bozan	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4-Otururken veya yatarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5-Ayakta dururken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bölüm B		HASTA İÇİN AÇIKLAMALAR				
Aşağıdaki sorular incelenen eklem veya eklemlerde son 48 saat içinde hissettiğiniz eklem sertliğinin (ağrının değil) miktarı ile ilgilidir. Sertlik;eklemlerinizi hareket ettirirken hissettiğiniz kısıtlanma veya yavaşlamadır (Lütfen tercih ettiğiniz seçeneğe bir çarpı koyunuz)						
SORU:Ne kadar zorluk çekiyorsunuz?						
8-Merdiven inerken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9-Merdiven çıkarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10-Oturduğunuz yerden kalkarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11-Ayakta dururken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12-Yere eğilirken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13-Düzgün zeminde yürürken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14-Arabaya veya otobüse binip inerken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15-Alış verişe giderken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16- Çoraplarınızı/dizaltı çoraplarınızı/külotlu çorabınızı giyerken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17-Yataktan kalkarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18- Çorap larınızı/dizaltı çoraplarınızı/külotlu çorabınızı çıkarırken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19-Yatakta yatarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20-Banyo küvetine girip çıkarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21-Otururken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22-Tuvalete oturup kalkarken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23-Ağır ev işleri yaparken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24-Hafif ev işleri yaparken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ek-6 Fibromiyalji Etki Anketi

FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ (FIQ)

Ad-Soyad:

Yaş:

Tarih:

FM semptomlarının süresi

FMS tanısı tarihi ve süresi:

Talimat: 1'den 11'e kadar olan sorular

Lütfen **geçen hafta** içinde aşağıda belirtilen aktiviteleri nasıl gerçekleştirdiğinizi en iyi tanımlayan kutucuğu işaretleyiniz. Eğer bu aktivitelerden herhangi birini normalde de yapmıyorsanız, "yapmıyorum" kutucuğunu işaretleyiniz.

	daima	çoğunlukla	nadiren	asla	yapmıyorum
1. Alışveriş yaptınız mı?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
2. Makineyle çamaşır yıkadınız mı?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
3. Yemek hazırladınız mı?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
4. Elinizle bulaşık yıkadınız mı?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
5. Yerleri elektrik süpürgesiyle süpürdünüz mü?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
6. Yatak düzelttiniz mi?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
7. 100metreden uzun yürüdünüz mü?	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

8.Arkadaş ya da akrabalarınızı ziyaret ettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9.Bahçede çalıştınız mı?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10.Araba kullandınız mı?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11.Merdiven çıktınız mı?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Alt Skorlar (hekiminiz tarafından hesaplanacaktır)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Total Skor (hekiminiz tarafından hesaplanacaktır)	<input type="text"/>
---	----------------------

12.geçen haftadaki 7 gün içinde kendinizi iyi hissettiğiniz gün sayısını işaretleyiniz <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	SKOR	<input type="text"/>
---	------	----------------------

13.geçen haftadaki 7 gün içinde fibromiyalji nedeniyle işinizden olduğunuz (ev işleri dahil) gün sayısını işaretleyiniz <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7	SKOR	<input type="text"/>
--	------	----------------------

Talimat: Aşağıdaki sorular için;
Lütfen çizgiler üzerinde, **geçen hafta** içinde belirtilen durumlarla ilgili sizi en iyi tanımlayan noktayı işaretleyiniz.

14. Ağrı ve diğer yakınmalarınız işinizi (ev işleri dahil) ne derece etkiledi?	Güçlük yaşamadım	—————	Büyük güçlük yaşadım	<input type="text"/>
--	------------------	-------	----------------------	----------------------

15. Ağrınız ne kadar şiddetliydi?	Ağrım yoktu	—————	Çok şiddetliydi	<input type="text"/>
-----------------------------------	-------------	-------	-----------------	----------------------

16. Ne kadar yorgun hissettiniz?	Yorgun değildim	—————	Çok yorgundum	<input type="text"/>
----------------------------------	-----------------	-------	---------------	----------------------

17. Sabah kalktığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?	
dinlenmiş	Çok yorgun
18. Tutukluk düzeyiniz nasıldı?	
Tutukluk yok	Çok tutuk
19. Ne kadar sinirli ve gergindiniz?	
Hiç gergin değildim	Çok gergindim
20. Kendinizi ne derece depresyonda hissettiniz?	
Hiç hissetmedim	Çok depresyondaydım
SUBTOTAL SKOR	

TOPLAM FEA SKORU:



Ek 7- Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS)

Hasta adı soyadı:

Tarih:

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

1) Kendimi gergin, 'patlayacak gibi' hissediyorum.

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

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

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

3) Sanki kötü birşey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

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

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

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

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

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

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

- Hiçbir zaman
- Sık değil
- Bazen
- Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- Kesinlikle
- Genellikle
- Sık değil
- Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

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

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

- Hiçbir zaman
- Bazen
- Oldukça sık
- Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

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

11) Kendimi sanki hep birşey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

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

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

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

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

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

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

- Sıklıkla
 Bazen
 Pek sık değil
 Çok seyrek

Ek- 8 Kontrol Değerlendirme Formu

Merkez Kodu:	Araştırmacı Kodu:	Proje Kodu:	Skor
1. VİZİT TARİHİ:	DOSYA NO:	TEL:	
2. HASTA ADI:			
3. YAŞ:			
4. Eğitim Durumu <input type="checkbox"/> 1:Okur-Yazar değil <input type="checkbox"/> 2:Okuma-Yazma biliyor <input type="checkbox"/> 3:İlkokul Mezunu <input type="checkbox"/> 4:Ortaokul mezunu <input type="checkbox"/> 5:Lise <input type="checkbox"/> 6: Üniversite mezunu <input type="checkbox"/> 7: yüksek lisans/doktora			
5. Cinsiyeti: <input type="checkbox"/> 1:Erkek <input type="checkbox"/> 2:Kadın			
6. Menarş yaşı:			
7. Adet görmediği dönem olmuş mu? (ay) : <input type="checkbox"/> 1: 1 ay <input type="checkbox"/> 2: 2 ay <input type="checkbox"/> 3: 3 ay ve daha fazla süredir <input type="checkbox"/> 4: Hayır			
8. Yumurtalık ve/veya rahim operasyonu var mı ? : <input type="checkbox"/> 1:Evet <input type="checkbox"/> 2: Hayır			
9. Vücut kitle indeksi:			
10. Boy cm			
11. Kilo Kg			
12. Besinlerle kalsiyum alımı : <input type="checkbox"/> 1: Bir bardak veya fazla süt <input type="checkbox"/> 2: Bir kase veya fazla yoğurt <input type="checkbox"/> 3: Bir kibrit kutusu veya fazla beyaz peynir			
13. Balık tüketimi <input type="checkbox"/> 1: Haftada bir <input type="checkbox"/> 2: Ayda bir <input type="checkbox"/> 3: 3 ayda bir <input type="checkbox"/> 4: 6 ayda bir <input type="checkbox"/> 5:Yılda bir <input type="checkbox"/> 6:Hiç			
14. Sigara alışkanlığı : <input type="checkbox"/> 1: Hiç Kullanmamış <input type="checkbox"/> 2:Uzun süre önce bırakmış <input type="checkbox"/> 3: Nadiren/Günde bir adetten az kullanıyor <input type="checkbox"/> 4: Günde bir adetten fazla kullanıyor			
15. Alkol Alışkanlığı <input type="checkbox"/> 1: Hiç Kullanmamış <input type="checkbox"/> 2:Uzun süre önce bırakmış <input type="checkbox"/> 3: Nadiren/Günde bir kadehten az kullanıyor <input type="checkbox"/> 4: Günde bir kadehten fazla kullanıyor			
16. Aşırı (5 fincandan fazla) kahve tüketimi: <input type="checkbox"/> 1:Evet <input type="checkbox"/> 2:Hayır			
17. Düzenli güneşlenme durumu (yılda): <input type="checkbox"/> 1: Bir ay <input type="checkbox"/> 2: İki ay <input type="checkbox"/> 3: Üç ay <input type="checkbox"/> 4: Hiç			

18. Frijil kırık hikayesi var mı? :	<input type="checkbox"/> 1: Önkol <input type="checkbox"/> 2: Kalça <input type="checkbox"/> 3: Uyluk <input type="checkbox"/> 4: Bel <input type="checkbox"/> 5: Sirt <input type="checkbox"/> 6:Diğer
19. Osteoporoz hikayesi var mı? :	<input type="checkbox"/> 1:Evet <input type="checkbox"/> 2:Hayır
20. Osteoporoz tanısı kaç yıl önce kondu (süresi) :	(örn; ay/12= yıl , 4 ay=0.25 yıl gibi)
21. Osteoporoz tanısı koyan merkez:	<input type="checkbox"/> 1:Üniversite Arş. Merk <input type="checkbox"/> 2:Devlet Hastanesi <input type="checkbox"/> 3: Sağlık Ocağı <input type="checkbox"/> 4:Uzman Hekim (Özel polk/Muay.)
22. Daha önce Kemik metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanımı:	<input type="checkbox"/> 1:Östrojen <input type="checkbox"/> 2:SERM <input type="checkbox"/> 3:Alendronat <input type="checkbox"/> 4: Risedronat <input type="checkbox"/> 5: Kalsitonin <input type="checkbox"/> 6:Strontium Ranelate <input type="checkbox"/> 7: Ca <input type="checkbox"/> 8: Vitamin D <input type="checkbox"/> 9: Steroid
23. Ailede Osteoporoz Hikayesi:	<input type="checkbox"/> 1: Frijil kırık <input type="checkbox"/> 2: Kifoz <input type="checkbox"/> 3: Boy kısalması <input type="checkbox"/> 4: Osteoporoz tanısı
24. Eşlik eden ve ilaç aldığı eklem dışı başka sistemik hastalıklar var mı:	<input type="checkbox"/> 1:DM <input type="checkbox"/> 2:HT <input type="checkbox"/> 3:ASKH <input type="checkbox"/> 4:Kapak hast/kalp yetm <input type="checkbox"/> 5:Hipo/hipertroidi <input type="checkbox"/> 6:Kr. KC hast <input type="checkbox"/> 7:Kr Bb Hast. <input type="checkbox"/> 8: Tiroid hastalığı <input type="checkbox"/> 9:Malabsorbsiyon <input type="checkbox"/> 10: Diğer (Belirtiniz:
25. Serum 25-OH vitamin D :	(Birim; ug/l) (Lab. Limitleriniz: 20,000 -120000)
26. AKŞ:	mg/dl
27. Üre:	mg/dl
28. Kreatinin:	mg/dl
29. Ürik asit:	mg/dl
30. AST:	U/L
31. ALT:	U/L
32. Albumin:	g/dl
33. Globulin:	g/dl
34. Kalsiyum:	mg/dl
35. Fosfor:	mg/dl
36. sT3:	pg/ml
37. sT4:	ng/dl
38. TSH:	uIU/ml
39. PTH:	pg/ml
40. Kortizol:	ug/dL
41. Estradiol:	pg/ml
42. Testosteron:	ng/dl
43. Vitamin B12:	pg/ml
44. İdrar deoksipiridinolin:	nM
45. Spot idrarda kalsiyum/kreatinin:	
46. ESH	(mm/s)
47. CRP	(Birim;) (Lab. Limitleriniz: 0- 5)
48. RF	IU/ml (Lab. Limitleriniz: 0- 15)
49. Hgb	g/dl
50. WBC/BK	10 ³ /micL
51. Platelet	10 ³ /micL

52. VAS Ağrı Skoru Ağrı yok	Dayanılmaz ağrı var
53. Hastanın hastalık şiddetini global değerlendirmesi (Hastalığınızı tüm yönleriyle düşündüğünüzde hastalığınızın sizi etkileme/aktivasyon derecesi nasıldır) İyi/aktif değil	Çok Kötü/çok aktif
54. Doktorun hastalık şiddetini global değerlendirmesi İyi/aktif değil	Çok Kötü/çok aktif
55. Yorgunluk derecenizi lütfen işaretleyiniz Hiç yorgunluk hissetmiyorum	Son derece yorgun hissediyorum



**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ANKİLOZAN SPONDİLİT, OSTEOARTRİT, FİBROMİYALJİ SENDROMU TANILI HASTALARDA VE KONTROLLERDE MEVSİMSEL SERUM 25 HİDROKSİVİTAMİN D [25(OH)D] DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
	TELEFON	0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234
	FAKS	0 232 245 04 38
	E-POSTA	ikcetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Hikmet KOÇYİĞİT			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
DİĞER İSE BELİRTİNİZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Bumin N. DÜNDAR
Başkan

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.11.2014	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	05.11.2014	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	05.11.2014	-	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-	-	Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> 05.11.2014				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				

İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ANKİLOZAN SPONDİLİT, OSTEOARTRİT, FİBROMİYALJİ SENDROMU TANILI HASTALARDA VE KONTROLLERDE MEVSİMSEL SERUM 25 HİDROKSİVİTAMİN D [25(OH)D] DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KARAR BİLGİLERİ	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>	
	Karar No:191	Tarih: 10.12.2014	
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği hekimlerinden Doç. Dr. Hikmet KOÇYİĞİT sorumluluğunda yürütülmesi planlanan ve yukarıda bilgileri verilen "ANKİLOZAN SPONDİLİT, OSTEOARTRİT, FİBROMİYALJİ SENDROMU TANILI HASTALARDA VE KONTROLLERDE MEVSİMSEL SERUM 25 HİDROKSİVİTAMİN D [25(OH)D] DÜZEYLERİ İLE HASTALIK AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİ" adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili 10.12.2014 tarihli etik kurul toplantısında istenen düzeltmeleri araştırmacılar tarafından yapılmış ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir. *Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Bumin N.DÜNDAR /Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastahkları	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. H. Sabiha TÜRE / Başkan Yrd.	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ / Raportör	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet ÖZEREN	Kadın Hastahkları ve Doğum	Tepecik EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Abdî SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. M. İsa KARA	Ağız-Diş ve Çene Cerrahi	İKÇÜDHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sibel AYIK (ÖKTEM)	Göğüs Hastahkları	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mehmet DEMİREL	Deontoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Utku Kürşat ERCAN	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nebahat KAYAER	Hukuk	İKÇÜHBF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Ömür AKYILDIZ	Sivil	İKÇÜAEAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma