

Fibromiyalji Sendromu Romatoid Artrit Hastalık Aktivitesini ve Tedavisini Etkiliyor Mu?

Does Fibromyalgia Syndrome Affect the Treatment and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis?

Ümit Dündar, Alper Murat Ulaşlı, Ömer Dikici, Tuğba Şenay, Selma Eroğlu, Hasan Toktaş, Özlem Solak

Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Özet

Romatoid artritli (RA) hastalarda eşlik eden fibromiyalji sendromu (FMS) varlığı %14-17 olarak bildirilmiştir. RA'da tedavi kararı verilirken en sık başvuru olan hastalık aktivitesini hesaplamaktır. Hastalık aktivitesi hastalık aktivite skoru (DAS 28) ile belirlenmektedir. Yapılan çalışmalarda RA hastalarında FMS varlığında hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğu rapor edilmiştir. Bundan dolayı FMS varlığı göz ardı edilirse bu hastalara daha agresif tedavi yaklaşımları uygulanabilir. Bu çalışmanın amacı RA'ya eşlik eden FMS sıklığını belirlemek ve FMS'nin RA hastalık aktivitesine ve RA'da uygulanan tedavi yaklaşımına etkisini değerlendirmektir. Çalışmaya toplamda 74 kadın hasta alındı ve hastalar FMS varlığına göre iki gruba (Grup 1: sadece RA, Grup 2: RA+FMS) ayrıldı. Hastalarının hassas (HE) ve şiş eklem (ŞE) sayıları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ağrı düzeyi için vizüel analog skala (VAS) değerleri kaydedilerek DAS 28 skorları RA hastalık aktivitesi için hesaplandı. Ayrıca hastaların FMS hassas nokta muayeneleri yapıldı. Grup 1'de 44 hasta, Grup 2'de 30 hasta bulunmaktaydı. Grup 2'de ortalama DAS 28 skoru (3.41 & 4.77, p:0,000), ortalama HE değeri (4 & 11) (p:0,000) ve ortalama VAS (21,81 & 45,00) (p:0,000) anlamlı olarak farklıydı. Ancak ortalama ŞE değeri (0 & 0) (p:0,240) ve ortalama ESH (24.93 ± 18 & 30.33 ± 25 mm/h) (p:0,869) arasındaki fark anlamlı değildi. RA hastalarındaki FMS'nin varlığı medikal tedavinin tipini değiştirmiyordu. Bu çalışmada RA hastalarında FMS varlığında HE sayısının, ortalama VAS ve DAS 28 skorunun daha yüksek olduğu gözlemlendi. RA hastalık aktivitesi DAS 28 ile ölçüldüğünde FMS varlığında abartılmış olabilir ve bu da uygunsuz tedavi kullanımına yol açabilir. Ancak bizim kliniğimizde FMS varlığı göz ardı edilmediği için uygulanan medikal tedaviler arasında fark bulunmamıştır.

Abstract

In patients with rheumatoid arthritis (RA), concomitant fibromyalgia syndrome (FMS) has been reported in 14-17% of cases. Several methods are used to evaluate the outcomes in RA. Among them, disease activity score (DAS 28) is the most frequently used. The previous studies demonstrated that the presence of FMS is associated with a significant increase in the DAS 28 scores in patients with RA. Therefore if, the presence of FMS is ignored if more aggressive treatment approach can be applied to these patients. The aim of this study was to assess the frequency of FMS and evaluate the effect of FMS to disease severity and treatment approach in RA patients. A total of 74 female RA patients were enrolled to the study and they were separated in two groups with regards to presence of concomitant FMS (Group 1 only RA, and group 2 RA with FMS). The number of tender (TJ) and swollen joints (SJ), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and for pain visual analog scale (VAS) levels were noted and DAS 28 scores were calculated for RA disease severity. Additionally, the patients were examined for the presence of pain in 18 FMS tender points. Group 1 included 44 patients, while there were 30 patients in group 2. The mean DAS 28 score (3.41 & 4.77, p:0,000), the median number of TJ (4 & 11) (p:0,000) and mean VAS (21,81 & 45,00) (p:0,000) were significantly higher in group 2. However, the difference in SJ (0 & 0) and ESR (24.93 ± 18 & 30.33 ± 25 mm/h) values were not significant. The type of medication used for treatment (DMARD or Anti-TNF drug) did not differ according to FMS existence in RA patients or not whether having FMS or not in RA patients. This study revealed that, the number of TJ, mean VAS and mean DAS 28 score are higher in RA patients having concomitant FMS in RA patients. RA severity evaluated with DAS28 score may be overestimated due to concomitant FMS which may lead to inappropriate treatment approaches. There was no difference in terms of medical treatments because the presence of FMS considered in our clinic.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji sendromu, hastalık aktivitesi, romatoid artrit, tedavi

Key words: Disease activity, fibromyalgia syndrome, rheumatoid arthritis, treatment

GİRİŞ

Kas iskelet sistemi (KİS) hastalıkları hastaneye başvuru nedenleri arasında başı çekmekte ve yaygın ağrıya, iş ve fonksiyon kaybına yol açabilmektedir. Yaygın ağrı nedeniyle romatoloji polikliniklerine başvuru nedeni olan kas iskelet sistemi hastalıklarının başında RA ve FMS gelmektedir (1). Romatoid artrit (RA); çok sayıda eklemi tutan ve şekil bozuklukları ile seyrebilen, kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır (2). Fibromiyalji sendromu (FMS) ise; yaygın vücut ağrıları, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik

bozukluklar ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır (3). Kadın cinsiyette RA'ya erkeklere göre 3 kat, FMS'ye ise erkeklere göre 8-10 kat daha fazla oranda rastlanmaktadır. FMS sıklığı RA, Sistemik Lupus Eritematozus ve Sjögren Sendromu gibi romatolojik hastalıklarda genel popülasyona göre daha yüksek orandadır (4). Yapılan klinik çalışmalarda RA'lı hastalarda FMS sıklığı %14-17 oranında değişmektedir (5, 6). Romatoid artritte tedavi kararı verilirken en sık başvuru olan hastalık aktivitesini belirlemektir. Hastalık aktivitesi genellikle hastalık aktivite skoru (DAS 28) hesaplanarak belirlenir. DAS 28 hassas eklem sayısı,

şiş eklem sayısı, akut faz reaktanları (sedimentasyon veya CRP) ve ağrı düzeylerine (vizüel analog skala ile) göre hesaplanır (7). Hassas eklem ve yaygın ağrıya sadece RA'da rastlanmaz, özellikle FMS'de ve yaşlı popülasyonda da sık rastlanır (8). Bundan dolayı FMS'nin eşlik ettiği RA hastalarında ağrı skorları daha yüksek olduğundan dolayı gerçek hastalık aktivitesini hesaplamak zordur (6). Ayrıca RA hastası olan kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek DAS 28 skorları hesaplanmıştır (9). FMS'nin eşlik ettiği RA hastalarında hastalık aktivitesinin daha şiddetli olduğu rapor edilmiştir (5). Bu nedenle FMS'nin eşlik ettiği RA hastalarında FMS varlığı göz ardı edilirse daha agresif tedavi yaklaşımları uygulanma ihtimali vardır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız romatoloji polikliniğine başvuran RA hastalarında FMS varlığının hastalık aktivitesi, ağrı düzeyi ve hastaların aldığı ilaç tedavisi üzerine olan etkilerini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniğinde yapıldı. Çalışma öncesi, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya 18-60 yaş arası, American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre RA tanısı olan, katılmaya gönüllü kadın hastalar dahil edildi (10). Sistemik enfeksiyon hastalığı olması, major psikiyatrik hastalık öyküsü bulunması ve RA ile birlikte başka bir bağ dokusu hastalığı bulunması durumunda hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya ilgili olarak aday katılımcı ön bilgilendirmesi yapıldı. Kabul edenlere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve imzaları alındı. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu'nun bir nüshası katılımcı hastaya verildi. RA hastaları bir fizyatrik tarafından muayene edilerek eşlik eden FMS varlığı tarandı. FMS tanısı ACR 1990 kriterlerine göre en az 3 aydır devam eden yaygın ağrı olması ve hassas nokta sayısına (18 noktadan 11 inde hassasiyet olması) bakılarak konuldu (11). Hastalar FMS varlığına göre iki gruba ayrıldı. Grup 1'i sadece RA tanısı olanlar, Grup 2'yi RA ve FMS tanısı olanlar oluşturdu. Tüm hastaların sosyodemografik bilgileri (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni hali), hastalık süreleri, ek hastalık varlığı, kullandıkları ilaçlar kaydedildi.

RA hastalarının hassas eklem, şiş eklem sayılarına bakıldı, ağrı düzeyleri vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. Hastaların eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi ve DAS 28 skorları hesaplandı. Tüm hastaların hassas nokta muayeneleri yapılarak, aynı araştırmacı tarafından hastalara fibromiyalji etki anketi (FEA) dolduruldu. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 programı kullanıldı. Klinik ve demografik değerlere ait veriler için tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Parametrik olmayan ve normal dağılım göstermeyen sayısal veriler Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren sayısal veriler ise Student's t testleri ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon analizi için Spearman's Rho testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya toplamda RA hastası 74 kadın katıldı. Çalışmaya katılan tüm hastaların ortalama hastalık süresi $8,42 \pm 7,24$ yıldır. 61 hasta (%82,4) hastalık modifiye edici romatizmal ilaç (HMERİ) kullanırken 13 hasta (%17,6) biyolojik ajan (BA) kullanıyordu. Grup 1'de (sadece RA) 44 hasta (%59,5), Grup 2'de (RA+FMS) 30 hasta (%40,5) yer almaktaydı. Her iki grubun klinik ve demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Grup 1 ve 2 arasında hastalık süreleri, kullanılan tedavi şekli, şiş eklem sayısı, sedimentasyon ve CRP değerleri karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık

bulunmadı ($p > 0.05$). FMS'li RA hastalarında hassas eklem sayısı, VAS ve DAS 28 skorları anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu. Bununla birlikte Grup 2'de DAS 28, VAS ve hassas eklem sayısı ile FEA skor arasında anlamlı düzeyde bir ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$). Grup 1 ve 2'deki hastaların DAS 28 skoruna göre dağılımları tablo 2'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada FMS'nin RA'lı hastaların kliniği üzerine etkisini değerlendirdik. Temel bulgularımız sırasıyla; FMS varlığında hassas eklem sayısının daha fazla olması, ağrı için VAS değerinin daha yüksek bulunması, ve DAS 28 skorundaki artışı. Bizim bulgularımız RA hastalarında FMS varlığının daha yüksek DAS 28 skoru ile sonuçlandığını göstermektedir. Ranzolin ve ark.'nın yaptığı 270 RA hastasını değerlendirdikleri çalışmada, RA'lı hastalarda FMS prevalansını %13,4 tespit etmişler ve FMS'nin eşlik ettiği RA hastalarında yüksek DAS 28 skorları elde etmişlerdir (12). Ayrıca Leeb ve ark.'nın 62 tane sadece RA ve 26 tane sadece FMS tanısı olan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada DAS 28 skoru her iki grupta yüksek saptanmış ve iki grup arasında DAS 28 skorlarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (13). Bu sonuçlar göz önüne alındığında sadece FMS tanısı olan hastalarda normal sınırlarda ESH ve şiş eklem sayısı olmasına rağmen DAS 28 skorlarının yüksek olabileceği gibi FMS'nin eşlik ettiği RA hastalarında da DAS 28 skorlarının daha yüksek olabileceği anlaşılmaktadır. Bu da RA'ya eşlik eden FMS varlığında DAS28 skoruna daha dikkatli bakılması gerektiğini düşündürmektedir.

RA ve FMS prevalansının kadınlarda daha yüksek olduğu ve RA'lı kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek DAS 28 skorları elde edildiği yapılan diğer çalışmalarda tespit edildiğinden, biz çalışmamızda homojeniteyi sağlayabilmek için sadece kadın hastaları değerlendirdik (5, 6, 14, 15). Ranzolin ve ark. yaptıkları çalışmada FMS varlığının DAS 28 skorunda yaklaşık 1 puanlık artışa neden olduğu tespit edilmiştir (12). Çalışmamızda ortalama DAS 28 skoru FMS'nin eşlik ettiği RA hastalarında 1,36 puan daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların DAS 28 skorlarındaki ortalama 1,36 puanlık artış çıkarıldığında; yüksek hastalık aktivitesi (DAS 28>5,1) olan 10 hastadan 5 tanesi orta şiddetli hastalık aktivitesine (3,2<DAS 28≤5,1) sahip olabileceken, 8 hastanın da remisyonda (DAS 28<2,6) olabileceği tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlara göre, Makinen ve ark. da çalışmalarında belirttiği gibi, FMS varlığında RA hastalarında remisyona elde etme başarısının daha düşük olduğu sonucuna varılabilir (16). DAS 28 skoru RA'nın şiddetini ve hastalara

Tablo 1. Grup 1 (RA) ve grup 2'nin (RA+FMS) demografik ve klinik verileri ile bu iki gruba ait değerler arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi.

	Grup 1	Grup 2	p değeri
Yaş	46.82±8.47	49.20±7.67	0,278
RA süresi (yıl)	8.44±6.70	8.40±8.09	0,532
Hassas eklem	4	11	0,000
Şiş eklem	0	0	0,240
ESH mm/saat	24.93±17.98	30.33±24.97	0,186
CRP mg/dl	1.32	1.21	0,869
VAS	21.81	45	0,000
DAS 28	3.41	4.77	0,000
HMERİ	36 (%82)	25 (%83)	0,835
BA	8 (%18)	5 (%17)	0,835

BA: Biyolojik Ajan, CRP: C-reaktif protein, DAS 28: Disease Activity Score-28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, FMS: Fibromiyalji Sendromu, HMERİ: Hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaçlar, RA: Romatoid Artrit, VAS: Vizüel Analog Skala

Tablo 2. Her iki gruptaki hastaların hastalık aktivitesine göre dağılımları

	Grup 1	Grup 2
DAS 28 >5.1 (Yüksek)	3 (%6.8)	10 (%33.3)
3.2<DAS 28≤5.1 (Orta)	23 (%52.3)	18 (%60)
2.6< DAS 28<3.2 (Düşük)	6 (%13.6)	2 (%6.7)
DAS 28<2.6 (Remisyon)	12 (%27.3)	0

DAS 28: Disease Activity Score 28

verdiğimiz medikal tedaviye yanıtı değerlendirdiğimiz, günlük pratikte klinisyenlere kolaylık sağlayan bir hastalık derecesi ölçütüdür (17). DAS 28 skorunun değerlendirilmesinde kullanılan objektif alt parametre olan şiş eklem sayısı ve ESR değerinde her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmezken, subjektif alt parametre olan hassas eklem sayısı ile VAS değerlerinde anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu durumda RA hastalarında FMS varlığında DAS 28 skorunun inflamatuvar aktiviteyi doğru bir şekilde yansıtmadığı düşünülebilir. Bu hastalarda hastalığın inflamatuvar aktivitesini ve şiddetini değerlendirirken ESR ve şiş eklem sayısını daha ön planda tutarak DAS 28 skorunu dikkate almak daha uygun olacaktır (12). Ayrıca inflamatuvar aktiviteyi baskılamak için verilmesi planlanan veya dozu artırılması düşünülen her ilacın etkisi sınırlı olabilir. Bunun yerine mevcut tedaviye ek olarak FMS'ye yönelik tedavi vermek daha akılcı bir yaklaşım olabilir. Çalışmamızda HMERİ ve BA tedavisi kullanan hastaların yüzdeleri RA'ya FMS eşlik etmesi durumunda daha agresif tedavi uygulanıyor olması beklenirken bu çalışmada fark bulunmaması, klinisyenlerimizin fibromiyalji konusunda farkındalığının yüksek düzeyde olması ve hastaların ayrıntılı sorgulamasının yanında fizik muayenesinin de yeterli düzeyde yapıyor olmasına bağlanabilir. Buna uygun olarak Grup 2'deki hastaların daha yüksek DAS 28 skoruna sahip olmasına rağmen benzer oranda HMERİ ve BA tedavileri aldıkları tespit edilmiştir. Hasta sayısının göreceli olarak az olması da buna katkı yapmış olabilir. Yapılacak başka bir çalışmada daha fazla hasta sayısı ile; hastaların hangi ilaçları, hangi dozlarda kullandığı, yan etki nedeniyle, kontrol altına alınamayan hastalık aktivitesi varlığı nedeniyle veya ilaca yanıtızsızlık nedeniyle hastaların kullandığı HMERİ ve BA'da değişiklik yapıp yapılmadığı sorgulanarak FMS varlığının RA'da medikal tedaviyi nasıl etkilediği ortaya konulabilir. Çalışmamızın kısıtlılıkları; erkek hastalarda dahil edilmeden daha küçük hasta popülasyonu ile yapılması, spesivitesi ve sensitivitesi ACR 2011 modifiye tanı kriterlerine göre daha az olan ACR 1990 tanı kriterlerinin kullanılması ve RA ile FMS hastalarında yaşam kalitesini etkileyebilen D vitamini düzeyinin araştırılmamasıdır.

Sonuç olarak; FMS'nin eşlik ettiği hastalarda subjektif olan hassas eklem sayısı ve VAS değerinin daha yüksek olması nedeniyle RA'da hastalık aktivitesi değerlendirilirken ESH ve şiş eklem sayısının daha ön planda tutulması, örneğin ultrasonografik inceleme gibi objektif yöntemlerden faydalanarak yapılması ve tedavinin bu sonuçlara göre düzenlenmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Tander B, Cengiz K, Alaylı G, İlhanlı I, Canbaz S, Cantürk F. The comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2008; 28: 859-65.
2. Gümüşdiş G. Romatoid Artrit. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G, ed. *Klinik Romatoloji El Kitabı*. Birinci baskı. İzmir Güven Kitabevi; 2003: 209-27.
3. Ubago Linares Mdel C, Ruiz-Pérez I, Bermejo Pérez MJ, Olry de Labry-Lima A, Hernández-Torres E, Plazaola-Castaño J. Analysis of the impact of fibromyalgia on quality of life: associated factors. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 613-9.
4. Gran JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:547-61.
5. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize RA patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004;31:695-700.
6. Naranjo A, Ojeda S, Francisco F, Erasquin C, Rúa-Figueroa I, Rodríguez-Lozano C. Fibromyalgia in patients with rheumatoid arthritis is associated with higher scores of disability. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 660-1.
7. van der Heijde DM, van 't Hof MA, van Riel PL, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-20.
8. Sokka T, Mäkinen H, Hannonen P, Pincus T. Most people over age 50 in the general population do not meet ACR remission criteria or OMERACT minimal disease activity criteria for rheumatoid arthritis. *Rheumatology Oxford* 2007;46:1020-3.
9. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease Activity Score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *J Rheumatol* 2007;34:2382-7
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
11. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72
12. Ranzolin A, Brenol JCT, Bredemeier M, et al. Association of concomitant fibromyalgia with worse disease activity score in 28 joints, health assessment questionnaire, and short form 36 scores in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2009; 61: 794-800.
13. Leeb BF, Andel I, Sautner J, Nothnagl T, Rintelen B. The DAS28 in rheumatoid arthritis and fibromyalgia patients. *Rheumat Oxford* 2004;43:1504-7.
14. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Fibrositis (Fibromyalgia) in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11, 814-818
15. Leeb BF, Haindl PM, Maktari A, Nothnagl T, Rintelen B. Disease Activity Score-28 values differ considerably depending on patient's pain perception and sex. *J Rheumatol* 2007;34:2382-7.
16. Makinen H, Hannonen P. How to assess patients with rheumatoid arthritis and concomitant fibromyalgia?. *J Rheumatol* 2009; 36.1: 9.
17. Pincus T, Sokka T. Complexities in the quantitative assessment of patients with rheumatic diseases in clinical trials and clinical care. *Clin Experiment Rheumatol* 2005; 23.5: S1.