

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ KADIN HASTALARDA SARKOPENİ

Dr. Sevil CEYHAN DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2009

T.C
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ KADIN HASTALARDA SARKOPENİ

Dr. Sevil CEYHAN DOĞAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Sami HİZMETLİ

SİVAS

2009

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE :

ÜYE :

Yukarıdaki imzalarım, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

.../.../2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır. Prof.Dr.Sami HİZMETLİ tarafından yönetilmiştir.

TEŞEKKÜR

Cumhuriyet Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalındaki eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bize her zaman destek olan yetişmemde büyük katkıları bulunan Ana Bilim Dalı başkanımız tez hocam Sayın Prof.Dr. Sami HİZMETLİ'ye, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden Sayın Prof.Dr. Hasan ELDEN'e ve Sayın Doç.Dr. Ece KAPTANOĞLU'na uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilir ve saygılarımı sunarım.

Nükleer Tıp AD. Başkanı Sayın Doç.Dr. Taner ERSELCAN'a, Biyoistatistik Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a, emeğini ve deneyimlerini esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Emrullah HAYTA'ya, aynı çalışma ortamını paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire ve tüm personelimize teşekkür ederim.

Tüm zor günlerimde yanımda olan sevgili aileme ve aramızdan erken ayrılan canım babacığımıza sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Sevil CEYHAN DOĞAN

ÖZET

Romatoid Artrit (RA) etyolojisi bilinmeyen, simetrik eroziv sinovitle karakterize, bazı extraartiküler tutulumlar yapan, otoimmün bir hastalıktır. Sarkopeni, kas kuvveti ve kas protein kitlesi kaybına ek olarak fonksiyonel kalitenin azalmasını içerir. Sarkopeninin en yaygın nedeni yaşlılıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalar kronik inflamatuvar hastalıkların sarkopeniye neden olduğunu göstermişlerdir.

Bizim bu çalışmayı yapmaktaki amacımız tüm dünyada sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Çünkü literatürü incelediğimizde bu konuyla ilgili çok az sayıda çalışma vardı.

American College of Rheumatology (ACR) 1987 yılında yenilediği RA klasifikasyon kriterlerine göre belirlenmiş, hastalık süresi en az iki yıl olan 30 RA'lı bayan hasta ile 30 mekanik bel ağrılı bayan kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Olgularda DXA ile vücut kompozisyonuna bakılarak RA ile sarkopeni arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca çalışmada yer alan RA'lı hastaların CRP, ESR düzeylerine bakıldı ve DAS28 skorları hesaplandı. Sarkopeni kadın ve erkeklerde farklılık gösterdiğinden çalışmadaki gruplar bayan hastalardan oluşturuldu.

İskelet kas kitle indeksi (SMI) RA'lı hasta grubunda kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük bulundu: sırasıyla $5,83 \pm 0,807$ ve $30 \pm 1,64$ ($p=0,022$). Sarkopeni (kadında $SMI \leq 5,75 \text{ kg/m}^2$) RA'lı grupta daha fazla bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). Sarkopeni, BMI'ye göre normal ve fazla kilolu olan RA'lılarda, obez olanlara göre daha fazlaydı. RA'lı grupta sarkopeniyle DAS28 arasında ilişki saptanmazken ($p=0,530$), sarkopeni olanlarda CRP yüksekliği anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p=0,023$). RA'lı grupta ilaç kullanımı ile sarkopeni arasında ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Sonuç olarak çalışmamız; RA'lı hastalarda SMI'nin azaldığını, sarkopeni riskinin arttığını, obez olmayan hastalarda riskin daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Sarkopeni, DXA

SUMMARY

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that is characterized by symmetric erosive synovitis with some extra-articular involvements and its etiology is unknown. Sarcopenia includes diminution in functional quality in addition to loss of muscle strength and muscle protein mass. Old age is the most common reason of sarcopenia. Recent studies showed that chronic inflammatory diseases cause sarcopenia.

In this study, we aimed to assess relationship between sarcopenia and rheumatoid arthritis which was a commonly seen chronic inflammatory disease in whole world. Because, there was a few studies related with this issue in the literature.

We recruited 30 women with minimum two year duration of rheumatoid arthritis (RA) and 30 women with mechanical low back pain as controls in our study according to RA classification criteria of American College of Rheumatology (ACR) which was reestablished in 1987. In these patients, relationship between RA and sarcopenia was assessed by evaluating DXA and body compositions. C-Reactive Protein (CRP), Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) levels were determined and DAS28 scores were estimated in the patients with RA. We compromised the groups from female patients because sarcopenia differs between male and female individuals.

Skeleton muscle index (SMI) was found lower in RA group when compared to controls: SMI was $5,83 \pm 0,807$ and $30,0 \pm 1,64$, respectively ($p=0,022$). More sarcopenia was found in RA group and the difference is statistically significant ($p=.004$). Sarcopenia was more common in normal and overweight patient with RA than obese patients with RA. While no relation was found between sarcopenia and DAS28 score in RA group ($p=0,530$), elevated CRP was found more common in patients with sarcopenia ($p=0,023$). We didn't find any relation between drug use and sarcopenia in RA group ($p>0,05$).

Consequently, our study established that, in patients with RA, SMI decreases and risk of sarcopenia increases and risk is higher in non-obese patients.

Key words: Rheumatoid arthritis, sarcopenia, DXA

TABLULAR

Tablo 1. Çeşitli ülkelerde RA insidansı.....	3
Tablo 2. ACR Klasifikasyon Kriterleri.....	16
Tablo 3. Romatoid Artrit ile İlişkili Laboratuvar Bulguları.....	18
Tablo 4. İskelet Kas Kütlesinin Değerlendirme Yöntemleri.....	27
Tablo 5. Romatoid Artrit ve Kontrol Grubundaki Bireylerin Özellikleri.....	32
Tablo 6. Kontrol ve RA'lı Grupların BMI'ne Göre Karşılaştırılması.....	33
Tablo 7. Grupları SMI'lerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 8. Gruplardaki Sarkopeni Dağılımı.....	34
Tablo 9. Gruplardaki Sarkopeni ve BMI ilişkisi.....	34
Tablo 10. RA'lı Olguların Sarkopeni Durumuna Göre CRP Dağılımı.....	35
Tablo 11. RA'lı bireylerin ilaç kullanım durumu.....	35

ŞEKİLLER

Şekil 1. RA'in metabolik sonuçlarının özeti.....	23
Şekil 2. Gruplar arası SMI değeri (kg/m ²).....	36
Şekil 3. Kontrol Grubunda Sarkopeni Dağılımı.....	37
Şekil 4. RA'lı Grupta Sarkopeni Dağılımı.....	38

SİMGELER ve KISALTMALAR

RA	Romatoid Artrit
CRP	C-Reaktif Protein
ESH	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
RF	Romatoid faktör
DAS 28	Hastalık aktivite skoru
DİF	Distal İnter Falanjial Eklem
PİF	Proksimal İnter Falanjial Eklem
MKF	Metakarpo Falanjial Eklem
MTF	Metatarso Falanjial Eklem
ACR	Amerikan Romatizma Derneği
NSAİİ	Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
DMARD	Hastalık modifiye edici ilaçlar
BMI	Vücut kitle indexi
SMI	İskelet kas kitlesi indexi
ASM	Appendiküler iskelet kas kitlesi
DXA	Dual X-ray absorptiometry
BIA	Bioelectrical empedans analizi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
BT	Bilgisayarlı tomografi
pQCT	Periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi
IFN- γ	İnterferon-gama
IL	İnterlökin
TNF- α	Tümör Nekroz Faktör-alfa
ILGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
GM-CSF	Granülosit monosit- koloni stimüle edici faktör
GH	Growth hormon
ACE	Angiotensin converting enzyme
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
SLE	Sistemik lupus eritematozus
CPPD	Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı
FMF	Ailesel Akdeniz Ateşi

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TABLOLAR.....	vi
ŞEKİLLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
A. ROMATOİD ARTRİT	2
A.1. TANIM	2
A.2. TARİHÇE	2
A.3. EPİDEMİYOLOJİ	2
A.4. ETYOLOJİ	4
Genetik	4
Çevresel Faktörler	4
Mikroorganizmalar	5
Cinsiyet, Gebelik ve Hormonal Faktörler	5
Kişisel Alışkanlıklar ve Risk Faktörleri.....	6
A.5. PATOGENEZ	6
A.6. KLİNİK	8
Eklem Tutulumu	9
Eklem Dışı Tutulum.....	9
a. Romatoid Nodüller.....	10
b. Akciğer Tutulumu.....	10
c. Kalp Tutulumu	11
d. Göz tutulumu.....	11
e. Nörolojik Tutulum.....	11
f. Karaciğer Tutulumu.....	12
g. Felty Sendromu	12
h. Hematolojik tutulum.....	12
i. Böbrek tutulumu.....	13

j. Amiloidoz.....	13
k. Cilt tutulumu.....	13
l. Romatoid Vaskülit.....	13
m. Kemik Tutulumu.....	14
n. Kas Tutulumu.....	15
A.7. TANI.....	16
A.8. AYIRICI TANI.....	17
A.9. LABORATUVAR BULGULARI	17
A.10. TEDAVİ	19
B. SARKOPENİ.....	20
B.1. TANIM	20
B.2. ETYOLOJİ ve PATOGENEZ.....	20
B.3. SARKOPENİ SONUÇLARI	25
B.4. SARKOPENİ TANI	26
B.5. SARKOPENİ TEDAVİ.....	27
HASTALAR VE YÖNTEM	30
Olgular	30
İskelet Kas Kütlesi Ölçümü ve Laboratuar	30
İstatiksel Analiz	30
Bulgular.....	32
TARTIŞMA.....	39
KAYNAKLAR.....	44

GİRİŞ ve AMAÇ

RA başlangıçta el, el bilekleri ve ayakları, daha sonra ise tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik, sistemik, progressif, multifaktoryel orjinli olup, genetik zeminde immün yanıt ve kronik inflamasyonla karakterize, fonksiyon kaybına ve uzun dönemde mortaliteye neden olan, inflamatuvar artritler içinde en sık görülen otoimmün bir hastalıktır (1,2). RA' lı olguların çoğunda kaslarda güçsüzlük yakınması vardır. Kasların etkilenmesinde en önemli neden eklemlerde oluşan sinovit sonucunda ortaya çıkan fonksiyonel yetersizliktir (3).

Sarkopeninin güncel tanımı kas kuvveti ve kas protein kitlesi kaybına ek olarak fonksiyonel kalitenin kaybını içerir (4). Sarkopeninin yaşla birlikte gelişen hormonal ve immünolojik değişikliklerin bir sonucu olduğu varsayılır. Sitokinlerin özellikle IL-6 ve TNF-alfa' nın kas kaybını arttırdığı düşünülür. Sarkopeninin zararlı sonuçları; mobilite kaybına sebep olarak kas gücü azalmasına, nöromusküler zayıflığa, denge bozukluklarına sebep olmasıdır (5).

Son yıllarda yapılan çalışmalar kronik inflamatuvar hastalıkların sarkopeniye neden olduğunu göstermişlerdir (6). Çalışmalar iskelet kası proteinlerinin kaybının TNF- α ve IFN- γ kombine sinyal aktivitesine bağlı olduğunu göstermiştir. RA patogenezinde, inflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-1 β 'nin merkezi rol oynadığına inanılmaktadır. TNF- α 'nın RA'da yüksek olduğu düşünüldüğünde, RA'nın sarkopeniyi oluşturduğu ve hızlandığı öne sürülebilir (7).

Bu çalışmada RA'lı kadın hastalarda DXA (Dual X-ray absorptiometry) ile tüm vücut kompozisyon, vücut iskelet kas kitlesi ölçülerek sarkopeninin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

A. ROMATOİD ARTRİT

A.1. TANIM

Romatoid Artrit (RA) başlangıçta el, el bilekleri ve ayakları, daha sonra ise tüm sinovyal eklemleri simetrik olarak tutabilen kronik, sistemik, progressif, multifaktoryel orjinli olup; uygun genetik zeminde immün yanıt ve kronik inflamasyonla karakterize, fonksiyon kaybına ve uzun dönemde mortaliteye neden olan otoimmün bir hastalıktır (1).

Hastalık eklem sinovyasında yangıyla başlar. Zamanla sinovya da pannus formasyonu oluşturup kıkırdak, kemik ve diğer komşu dokularda yıkıma neden olarak eklem deformasyonlarına yol açar. Eklemlerde hareket kabiliyeti kısıtlanır ve sakatlıklar meydana gelir. Sonuçta hastaların yaşam kalitesi azalır (8).

A.2. TARİHÇE

Tıp tarihçileri, medikal yazılarda RA teriminin ilk kez ne zaman kullanıldığı konusunda hala net bir bilgiye sahip değillerdir. Kimi yazarlar RA'nın yakın zamanlarda ortaya çıktığı yorumunu yaparken, Soranus'un yazılarını yorumlayan diğer bir grupta ikinci yüzyılda RA'lı bir hastanın tanımlandığını ileri sürmektedirler. İngiliz genetikçi ve klinisyen olan Sir Alfred Garrot 1876'da ilk kez RA terimini kullanmıştır. Storey ve ark. İngiltere'deki hastane kayıtlarındaki araştırarak yaptıkları bir çalışmada, hastalığın 1600'lü yıllarda Sydenham tarafından tarif edildiğini tespit etmişlerdir. Paleopatolojik çalışmalar, Missisipi bölgesinde 6500 sene öncesine ait birçok Amerikan iskeletinde RA ile uyumlu kemik erozyonlarını ortaya koymuştur (2).

A.3. EPİDEMİYOLOJİ

RA'nın prevalansı çeşitli toplumlarda yapılan çalışmalarda %0,3-5 arasında değişmektedir. Birçok otoimmün hastalık gibi RA kadınlarda daha sık görülmektedir (8). Yapılan prevalans çalışmaları RA sıklığının dünyanın tüm coğrafi bölgelerinde benzer olmadığını göstermiştir. Örneğin Amerikan Pima yerlilerinde prevalans %5,3-%6,8 iken Kuzey Avrupa'da RA prevalansı %1, Güney Avrupa'da ise RA sıklığı

daha azdır. Ülkemizde RA epidemiyolojisine yönelik ilk çalışma 1968 yılında İstanbul bölgesinde yapılmış ve yaklaşık 10.000 kişi taranmış ve kaba prevalansı %0.22 olarak bulunmuştur. Daha sonra yapılan bölgesel çalışmalarda prevalans %0.36 ile %3,7 arasında bulunmuştur (9). Kadın / erkek oranı 2/1– 4/1 arasında değişmektedir. Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olmakla birlikte tüm yaşlarda ortaya çıkabilir. Yaş ilerledikçe cinsiyet farkı azalır (8).

Belli bir popülasyonda. RA insidansı belli bir zaman dilimi içerisinde (genellikle 1 yıl) görülen yeni hasta sayısını ifade eder. RA insidansı özellikle Kuzey Amerika'da yüksek bulunmuştur. Avrupa ülkelerinde kuzeyden güneye doğru insidansda bir azalmadan bahsedilebilir (Tablo 1), bütün çalışmalar hastalığın kadınlarda ve yaşlılarda daha sık olduğuna işaret etmektedir (9).

Tablo 1: Çeşitli ülkelerde RA insidansı (9) İnsidans /100.000

Lokalizasyon	Kadın	Erkek	Total
Norveç	36	21.4	28.7
Rochester/ABD*			78.7
Rochester/ABD*	58.7	38.7	48.7
Finlandiya			40
İngiltere	36	14	
İsveç	29	18	24
Yunanistan			15-36
Fransa	12.7	4.7	8.8
Japonya**	0.048	16-29	8-39

*İlk çalışmada 35 yaş ve üzeri, sonraki çalışmada 18 yaş ve üzeri popülasyon incelenmiştir.

**Bu veriler 1965-1996 yılları arasındaki eğilimi yansıtmakta olup, düşük sıklık verileri 1996 yılına aittir.

A.4. ETYOLOJİ

RA, etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber, otoimmün hastalıklar grubunda ele alınan ve çevresel, kalıtsal, hormonal faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülen bir hastalıktır (10,11,12). Bin dokuz yüz yetmişlerden beri tekrarlanan “genetik risk taşıyan hastalarda, bilinmeyen bir patojen ya da antijen sonucu tetiklenen ve bunun sonucu oluşan kalıcı immün yanıt” hipotezi hala geçerliliğini korumaktadır. Genetik faktörlerin yanında seks hormonlarının ve bazı immün tetikleyici etkenlerin (nonspesifik infeksiyon, çevresel faktör) de patogeneizde rol oynadığı düşünülür (11).

Genetik

RA’da genetik bir etki olduğu kabul edilmektedir. RA hastalarının birinci derece akrabalarında RA görülme riski 16 kat artmış olarak bulunmuştur. Bu genetik faktörlerin 6. kromozomda bulunan HLA sistemi genlerine bağlı olduğu ve bir tek genetik bozukluktan çok birkaç genin RA’yı etkilediği düşünülmektedir. Hastalıkla ilişkilendirilen en önemli genetik faktör HLA-DR4 allelidir. HLA-DR ve RA arasındaki genetik bağlantı ilk olarak 1978 yılında tarif edilmiştir. Bu allel RA’lı hastaların % 70’inde HLA-DR4’ün bulunduğu gözlenmiştir, kontrol grubunda bu oran %30’dur; Bu özellikle HLA-DR4 ile RA arasındaki ilişkinin tanımlanmasının ardından, hastalığa neden olan genetik faktörlerle ilgili bilgiler hızla artmıştır. Yapılan çalışmalarda HLA-DR4 sık görülen etnik topluluklarda RA için 3-6 kat risk oluşturmaktadır. DR4 sıklığının düşük olduğu topluluklarda ise DR1, DR6 ve DR10 alt gurupları incelenmiş ve RA için risk oluşturduğu görülmüştür (12). HLA DR2, -DR3, -DR7’nin hastalık riskini azalttığı kabul edilmektedir (13).

Çevresel Faktörler

RA’nın ailesel tekrar riskinin beklenildiği kadar yüksek olmaması, monozygotik ikizlerde konkordansın %100 olmaması ve ikizlerde görülen değişkenliğin ancak %50’sinin genetik faktörlerle açıklanabiliyor olması, RA gelişiminde çevresel faktörlerin de rolü olduğunu düşündürür. Çevresel faktörler genelde saptanabilen genetik faktörlerin dışında hastalığa yatkınlık oluşturabilecek tüm faktörler olarak ifade edilirler. Ancak bu faktörlerin bir kısmı, diyet, sigara, kahve kullanımı, enfeksiyonlar gibi gerçekten çevresel faktörler olmasına karşın bir

kısmı hormonal değişiklikler, gebelik, laktasyon gibi açıkça genetik temeli olmayan internal faktörler de olabileceğinden “genetik dışı konakçı faktörleri” daha uygun bir tanımlama olabilir (9).

Mikroorganizmalar

Birçok bakteri ve virüsün genetik olarak duyarlı konakta RA’i tetiklediğı düşünölmektedir (10). RA’ya etken olan ajanlar arasında infeksiyöz nedenler üzerinde de çok durulmakla birlikte, bugüne kadar herhangi bir mikroorganizma ortaya çıkarılamamıştır. Ancak insanlarda birçok bakteri (Mycoplazma Fermantas, Proteus Mirabilis, Mycobacterium Tuberkulozis, E. Coli), virüs (Ebstein- Barr Virüs, Parvovirüs B-19) ve spiroketler poliartrit oluşturabilirler. Başlıca parvovirus, rubella, Borrelia burgdorferi, Ebstein-Barr virus ve diğerleri sorumlu ajan olarak araştırılmış olmasına karşın hastaların tümüne genellenebilecek tek bir infeksiyon ajanı ile ilgili epidemiyolojik kanıt henüz elde edilememiştir (14).

Cinsiyet, Gebelik ve Hormonal Faktörler

RA kadınlarda daha sık görölen bir çok kronik inflamatuvar hastalıktan birisidir. Kadınların erkeklere oranı (2:1 ile 4:1 arasında) henüz Hashimoto tiroiditindeki (25:1 ile 50:1 arasında), sistemik lupus eritematozustaki (9:1) veya otoimmün diabetes mellitustaki (5:1) kadar yüksek olmamakla birlikte anlamlıdır. Kadınlarda RA insidansının daha yüksek oluşunun seks hormonları ile ilişkili olduğı kabul edilir. Östrojenlerin immün sistem üzerine genel olarak stimölatör etkisi vardır; artmış kadın/erkek oranı için bu bir faktör olabilir (2). Östrojenler, T hücrelerinin antijen stimölasyon etkisini baskılar, T hücre supresör aktiviteyi azaltır. Progesteron ise T hücre supresör aktiviteyi arttırır, fakat lenfosit proliferatif etki gösteren antijeni inhibe eder. Testosteron, T hücre supresör aktiviteyi arttırır, fakat sitotoksik hücre aktivitesini inhibe eder. RA’lı hastalarda hipotalamus-pituiter-adrenal aksında bir disfonksiyon söz konusudur (8).

Gebelikte son trimesterde sıklıkla hastalığın remisyonu görölür. RA’lı gebe hastaların dörtte üçünden fazlasında birinci veya ikinci trimesterde başlayan düzelme görölür, ancak bunların yüzde doksanında doğumdan haftalar veya aylar sonra RF fitrelerinin artışıyla birlikte hastalık alevlenir (2).

Kişisel alışkanlıklar ve risk faktörleri

Sigara içimi gerek RA gelişimi, gerekse hastalık şiddeti ile ilişkili görülmektedir, Sigara içiminin ayrıca romatoid faktör gelişimi ile doğru orantılı olduğu, ayrıca romatoid nodül ve radyolojik değişikliklerle de ilişkili olabileceği yolunda veriler elde edilmiştir. Ancak henüz sigaranın nasıl olup da hastalık riskini ve şiddetini artırdığı tam olarak aydınlatılamamıştır, ayrıca kahve tüketiminin RA gelişimi ve romatoid faktör pozitifliği ve vücut kitle indeksinin RA ile ilişkili olabileceğine dair bulgular da bildirilmiştir (11).

Isı şok proteinleri (İŞP)

Hücreler tarafından strese yanıt olarak sentez edilirler. Görevleri arasında, proteinlerin intraselluler translokasyonlarını kolaylaştırma ve sonuç olarak da ısı, bakteri ve oksijen radikalleri gibi etkenlerden hücreleri korumaları vardır. İnsan İŞP ile bakteri İŞP arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler olabilir. İnflamatuar artritlerde sinovyal hücrelerin İŞP oluşturdukları ve bunların çapraz reaksiyon veren T hücreler ve antikorlar tarafından tanındığı bildirilmektedir (8).

A.5. PATOGENEZ

Geçtiğimiz 25 yıllık sürede RA patofizyolojisi ile ilgili yoğun araştırmalar yapılmıştır. Bireyin genetik zemininin RA'ya yatkın olma ve RA'nın şiddeti üzerinde kritik rol oynadığı iyi bilinmektedir (15). RA patogenezinde hem humoral hem de hücrel bağışıklı mekanizmalarının rol oynadığına ilişkin bir çok kanıt vardır (16). Hastalık sinovyal tüm eklemleri etkileyebilir (11). Temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin ektopik ve hiperplastik bir sinovya tarafından yıkılmasıdır (17).

Hastalığın erken dönemlerinde en önemli bulgu doku ödemidir. Buna yavaş yavaş vasküler proliferasyon ve yeni damar oluşumu eşlik etmeye başlar. Sinovyum, çoğunluğu mononükleer hücrelerden oluşan bir infiltrasyona uğrar. Hastalık kronikleştikçe sinovyal hiperplazi olaya katılır ve kalınlığı normalde 1-2 hücreyi geçmeyen sinovyal membranın derinliği 10 hücreyi aşar. Bu hücreler Tip A (makrofaj benzeri) ve Tip B (fibroblast benzeri) sinovyositlerdir (11). Makrofaj yapısında olan sinovyositler, Fc reseptörü içerirler ve fagositoz yapma yeteneğindedirler. Bu hücreler ayrıca, yüzeylerinde HLA klas 2 moleküllerini de

taşırılar. Köken olarak kemik iliği kaynaklıdır. Fibroblast yapısında olanlar mezenşimal kökenlidir ve diğer hücre tipindeki yapısal özellikleri göstermezler. RA sinoviyumunda bu iki hücre tipi başlangıçta birlikte artar. Ancak olay kronikleştikçe, fibroblast tipi olan sinoviyositlerin artışı gözlenir (3).

RA'da primer inflamasyon sahası eklem kapalı bölümünde bulunan sinoviyumdur. Dolayısıyla primer sinovite yol açan bir hastalıktır (18,3). Romatoid sinoviyumda ilk olarak sinovyal mikrodolaşımda tıkanma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış görülür. Önce T hücrelerinin ağırlıkta olduğu bir hücre artışı olur. Sonraları makrofaj ve dentritik hücre akını ve bunların salgıladığı sitokinlerde artış olur. Neticede inflamasyon artar, sinoviyum hipertrofik bir hale gelir ve yavaş yavaş kıkırdağı aşındırmaya başlar. Sinovyal hücrelerde artmış inflamasyon ve bunlara bağlı olarak prolifer olmuş sinovyal oluşumlara pannus denir. Eklem anatomisinin bozulmasında ve hastalığın yol açtığı deformatelerin oluşmasında pannüsler önemli rol oynar. Romatoid sinoviyum ve pannusun önemli bir diğer özelliği de yeni damar oluşumudur. Burada bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfosit gibi çeşitli hücreler anjiogenezde rol oynarlar (19).

Romatoid sinoviyumunda lenfositler, makrofajlar ve fibroblastlardan salgılanan bir dizi ürün saptanmıştır. Bu sitokinlerin lokal üretimi, RA'nın pek çok patolojik ve klinik bulgusuna neden olmaktadır (20). Bu efektör moleküller;

- ~ T lenfositlerden salınan IL-2, INF- γ , IL-6, IL-10, GM-CSF, TNF- α , IL-13, IL-17, CD-154 gibi sitokinler,
- ~ Aktive myeloid hücrelerde üretilip salınan IL-1, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12, GM-CSF, ILGF,
- ~ Fibroblast, endotel hücresi gibi hücrelerde üretilen VEGF, IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, IL-15, IL-16, IL-18.dir.

Proinflamatuvar bu ajanların yanısıra inflamasyonu baskılamaya çalışan TGF- β gibi maddeler de salınmaktadır. Başlangıçtaki orjinal uyaran bilinmese de bütün bu inflamatuvar moleküllerin salınmasında tetiği çeken hücrenin CD4+ T lenfositler olduğunu düşündüren çeşitli kanıtlar mevcuttur:

- ~ Sinoviyumda CD4+ T lenfositlerin baskınlığı,
- ~ Aktive hastaların kan ve sinoviyumlarında CD4+ T lenfositlerden salınan IL-2 reseptörlerinin artmış olması,

- ~ Periferik lenfoferez veya siklosporin gibi T lenfosit sayısını azaltan uygulamalardan sonra RA'nın klinik seyrinin hafiflemesi,
- ~ Sonradan HIV'e yakalanan RA'lı hastaların semptomlarında düzelme,
- ~ Antijen sunmada rol alan HLA-DR veya HLA-DQ moleküllerinin RA ile ilişkisi.

Uyarılmış CD4+ T lenfositlerden salınan IL-2 ve diğer sitokinler makrofaj, B-lenfosit ve endotel gibi hücreleri etkiler. Makofajlardan salınan IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler inflamatuvar hücrelerin kemotaksisi, proliferasyonu ve diferansiyasyonu için gereklidir. B lenfositler aktive olarak plazma hücrelerine dönüşürler; RF ve benzeri antikorları salgılayarak doku ve eklem hasarında rolü olan immün komplekslerin oluşmasına neden olurlar. Aynı zamanda aktive makrofajlardan salınan maddeler fibroblast, kondrosit ve sinoviyal hücreleri etkileyerek pannus oluşumunda etkili kollajenaz, elastaz, storomelizin, PGE2 ve bazı enzimlerin salınımına sebep olurlar. Aktive endotel hücrelerin eksprese ettiği adezyon molekülleri iltihabi hücrelerin bölgeye toplanmasını arttırır. RF ve benzeri immünglobulinler kompleman sistemini uyarabilmekte bu da inflamasyonu daha fazla alevlendirmektedir. Bütün bu olayların net sonucu pannus oluşumu ve takiben gelişen kıkırdak ve kemik tahribi sonucu oluşan ankilozdur (20).

A.6. KLİNİK

RA poliartrit, eroziv sinovit ve ekstraartiküler bulgularla giden kronik, progresif, otoimmün bir hastalıktır (21,22). Klasik olarak RA, küçük eklemleri tutan simetrik bir poliartrit şeklinde tanımlansa da omuz, dirsek, diz gibi büyük eklemleri de sık olarak etkilemektedir (23). RA'nın klinik belirtileri oldukça değişkendir. Tipik olarak hastalık sinsi başlar, semptomların haftalar ile aylar içinde yavaşça ilerlemesi ile karakterizedir (15).

Halsizlik, yorgunluk, hafif ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Eklem tutulumu çoğunlukla simetrik olmakla birlikte başlangıçta asimetrik de olabilir ve genellikle gezici değil, eklenici niteliktedir. Daha nadir olarak RA akut başlangıçlı olabilir. Hatta bazı hastalar hastalığın belli bir travmadan hemen sonra başladığını ifade edebilir. Hastalığın ilk yıllarında klinik tabloya ağrı, şişlik, ısı artışı, hareket kaybı gibi inflamasyon bulguları hakimken, ileri dönemlerde,

hastalığın kontrol altına alınmadığı kişilerde, deformiteler ve eklem instabilitesi fonksiyon kaybına yol açar (24).

Eklem tutulumu

RA, diartrodial eklem tutulum paterni ile karakterizedir ve patolojisinin ana bölgesi eklemlerin sinovyumudur (10). Eklemlerde inflamasyonun üç kardinal bulgusu (ısı artışı, hassasiyet, şişlik) bulunurken kızarıklık görülmez. İnflamasyon eklemlerde ağrı, tutukluk ve hareket kısıtlılığına neden olur (8). RA tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir ve hastalık çoğunlukla metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PİF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar ve ardından el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. Daha az sıklıkla temporomandibüler, sternoklaviküler ve krikoaritenoid eklemler de tutulabilir. Boyun (özellikle de C1-C2 eklemi) dışında omurga tutulumu olmaz (23). Torakolomber, sakroiliak ve elin distal interfalangeal (DİF) eklemlerinin tutulumu RA'da çok nadirdir (10).

RA en zengin ve karakteristik özelliğini el ve el bileği eklemlerinde gösterir. Bilek eklemının sinoviti RA'nın değişmez bir özelliğidir. Hareket kısıtlılığına, deformiteye ve median sinir sıkışmasına (karpal tünel sendromu) neden olabilir. MKF ve PİF eklemleri, DİF eklemlere göre daha sık tutulur. Kıkırdak ve kemik dokudaki inflamasyona sekonder yıkım, tendonlardaki gevşeme ve yırtılmalar el deformitelerinin gelişmesine katkıda bulunur. Unlar deviasyon, cekiç parmak, pençe parmak, düğme iliği deformitesi, kuğu boynu deformitesi meydana gelen deformitelerdir. Dirsekler, sık tutulan ve romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemlerdir. Diz eklemi, hastaların % 15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu baker kisti oluşur. Ayak eklemlerinin tutulumu, yük taşımaları nedeniyle üst ekstremit eklemlerine göre daha ağırlı olur. Ayakta MTF eklemler sıklıkla hastalığa katılır. Hastalığın ilerlemesiyle ciddi deformiteler gelişebilir. Vertebra tutulumu servikal bölge ile sınırlıdır ve daha çok hastalığın ileri evrelerinde görülür (25).

Eklem Dışı Tutulum

RA hastalarının yaklaşık %40'ında hayatlarının bir döneminde eklem dışı tutulum bulguları görülür. Hastaların bir kısmında eklem dışı tutulum hastalığın ilk bulgusu olabilir. Eklem dışı tutulum romatoid faktör (RF) pozitifliği ve bazı

popülasyonlarda HLA DR1 ve DR4 genleriyle ilişkili bulunmuştur. Ekstraartiküler tutulumlar, RA'da prognozla yakından ilişkilidir. Özellikle 50 yaş ve altında olup ekstraartiküler tutulumu olanlarda mortalite yüksektir. Eklem dışı tutulumu olmayan RA hastalarında yaşam süresi genel popülasyonla benzer iken eklem dışı tutulum olanlarda mortalite 5 kat artmıştır, özellikle vaskülit, perikardit, plörit, amiloidoz ve Felty sendromu prognozu kötüleştirir. (23,26).

a. Romatoid Nodüller

Tipik olarak Rf pozitif olan ve ciddi hastalığı olan RA hastalarının yaklaşık %20-35'inde ortaya çıkar (10). Romatoid nodüller hastalık aktivitesinin düzeyini yansıtır ve genellikle şiddetli hastalığa eşlik eder. Tedaviyle hastalık aktivitesi azaldıkça cilt altı nodülleri de azalabilir. Ancak methotreksat kullanımı ile birlikte hastalık aktivitesi azalmasına rağmen nodüllerin artabildiği bildirilmiştir (23). Romatoid nodüller, olekranon ve proksimal ulna gibi daha çok ekstansor yüzeylerde bulunur. Bunlar cilt altı yerleşimli olup yoğunlukları değişkendir; yumuşak, amorf, tamamen hareketli olabildikleri gibi periosta sıkıca yapışık, sert, lastik kıvamında da olabilirler. Nodüllerin alışılmamış bölgelerde görülmesi tanıda karışıklığa yol açabilir. Sakral nodüller, üstündeki deri bütünlüğünde bozulma varsa yanlılıkla yatak yarası zannedilebilir. Oksipital nodüller aynı zamanda yatalak hastalarda da oluşabilir. Larinkste, kord vokal üzerindeki romatoid nodüller progressif ses boğukluğuna neden olurlar. Visseral nodüller en sık akciğerde olmak üzere kalpte, larenkste, sklerada, hatta santral sinir sisteminde görülebilir. Birçok klinisyen, methotreksat (MTX) tedavisi sırasında sinoviti başarılı bir şekilde kontrol altına alırken, mevcut nodüllerin büyüyebildiği ve yenilerinin ortaya çıkabildiğini gözlemişlerdir; bu fenomende altta yatan patofizyoloji MTX veya adenozinle ilişkili olmakla birlikte tam bilinmemektedir (27).

b. Akciğer Tutulumu

RA'da en az altı formda akciğer hastalığı vardır:

- Plevral hastalık
- İnterstisyel pnömonitis, fibrozis
- Nodüler akciğer hastalığı
- Bronşiyolitis

- Pulmoner hipertansiyonla birlikte, arteritis
- Küçük hava yolları hastalığı

RA ile birlikte akciğer hastalığının görülmesi şaşırtıcı değildir. Zira tedavide kullanılan MTX gibi ilaçlar da pulmoner problemlere neden olabilir. Bazı vakalarda RA'ya bağlı pulmoner fibrozisi MTX'in pulmoner toksisitesinden ayırt etmek zor olabilir. Anti TNF- α gibi biyolojik ajanlarla tüberkülozun aktive olması romatologlar açısından özel öneme sahiptir (27).

c. Kalp Tutulumu

RA'da perikardit, myokardit, iletim defektleri, koroner arteritis, granümatöz aortitis veya kapak hastalığı şeklinde kardiyak tutulum görülebilir (27). RA'in en sık görülen kardiyak komplikasyonu perikardittir. Otopsi serilerinde perikardit oranı %50'lerdedir. Ülkemizde ise RA hastaları arasında perikardit sıklığı %5.5 olarak bildirilmiş ve gelişmekte olan ülkelerde RA'nın daha hafif bir seyir izlemesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Perikardit, seropozitif ve nodülleri olan hastalarda görülür. Perikardial effüzyon yüksek protein, düşük şeker ve kompleman düzeylerine sahip, RF ve immün kompleks içeren eksuda karakterinde bir sıvıdır. RA'da miyokard tutulumu ve buna bağlı ileti bozuklukları görülebilir. Artmış ateroskleroza bağlı, iskemik kalp hastalığı riski de RA hastalarında artmıştır (24).

d. Göz tutulumu

RA'nın hemen hemen bütün oküler bulguları, hastalığın komplikasyonu olarak kabul edilir. Keratokonjunktivitis sikka Sjögren sendromunun bir komponentidir ve RA'da en sık görülen göz bulgusudur. Bunun dışında özellikle sklerit ve episklerit görülmektedir. Episkleritiste, göz dakikalar içinde kırmızı hale gelir. Skleritis şiddetli oküler ağrı ve koyu kırmızı renk değişikliğine neden olur. Akıntı yoktur. Olayın yoğunluğuna bağlı olarak skleritis lokalize, yüzeysel veya jeneralize olabilir; skleranın üvea tabakalarına doğru granümatöz rezorpsiyonu olabilir veya olmayabilir; bu komplikasyon ortaya çıktığı zaman skleromalazi perforans olarak adlandırılır ve skleromalazi perforans skleritin en ağır formudur ve RA'nın çok nadir komplikasyonlarından (27,28).

e. Nörolojik Tutulum

Periferik ve santral sinir sistemi tutulumları yanısıra servikal tutulumla bağlı nörolojik lezyon ve otonom nöropati de görülebilir (29). Bası nöropatileri en sık

görülen nörolojik komplikasyondur. Sinovyal inflamasyonun, hipertrofiye dokuların veya subkutan nodüllerin komşu periferik sinire basısı sonucu gelişir. En fazla karpal tünelde median sinir, tarsal tünelde posterior tibial sinir ve dirsekte radial sinirin posterior interossöz dalının basısı görülür. Tuzak nöropatilerine bağlı ağrı ve paresteziler geceleri daha sıktır. Atlantoaksiyel subluksasyon servikal miyelopatiye neden olabilir. Seyrek olarak periferik sinirlerin vasavasorumlarında gelişen vaskülit akut mononöritise neden olabilir. Santral sinir sisteminde ise, serebral vaskülit, amiloidoza ve nodüllere bağlı olarak inme, nöbet, kanama, ensefalopati ve menenjit de görülebilir (8,24).

f. Karaciğer Tutulumu

Daha çok tedavide kullanılan methotreksat, leflunomid, (NSAİİ) nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların toksisitesi açısından önemlidir. Aktif RA karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olabilir. İnflamasyonun kontrol altına alınmasıyla enzim yükseklikleri normale döner. Seyrek olarak nodüler rejeneratif hiperplazi (Juvenil idiyomatik artritte daha sık) ve portal fibroz görülebilir (8,23).

g. Felty Sendromu

RA ile birlikte splenomegali ve lökopeni olması Felty sendromu olarak adlandırılır (24). Karakteristik olarak uzun süreli, seropozitif, nodüler ve deformiteli RA'lılarda görülür (8). Hastaların %95'i HLA-DR4 ve Rf pozitifdir. Lökopeni genellikle nötropenidir (<2000/mm³); trombositopen ortaya çıkabilir. Felty sendromunun major komplikasyonları arasında bakteriyel infeksiyonlar ve kronik iyileşmeyen ülserler yer alır (10). Tedavi RA ile aynıdır. İlaçlara yanıt vermeyen, tekrarlayıcı ciddi infeksiyonların söz konusu olduğu olgularda splenektomi endikasyonu vardır. Splenektomi asıl hastalığa etki etmez (8). Yüksek titrede antinükleer antikor pozitifliği vardır (23).

h. Hematolojik tutulum

RA'lı hastaların büyük çoğunluğunda, hastalık aktivitesi ve ESH yüksekliği ile uyumlu olan hafif normositer hipokrom anemi vardır. RA'da anemi multifaktöriyel nedenlere bağlıdır. Bir eksiklik diğerinin varlığını maskeleyebilir. Romatoid hastaların dörtte üçünde kronik hastalık anemisi varken, dörtte biri demir tedavisine cevap verir. Her iki gruptaki hastalarda ayrıca B12 ve folat eksikliği de üzerine eklenmiş olabilir. Trombositoz aktif inflame eklem sayısı ve extraartiküler

tutuluma bağlantılıdır. Bazen ilaç kullanımına ve Felty Sendromuna bağlı olarak trombositopeni görülebilir. Pulmoner komplikasyonlar ve bazı ilaçlar (özellikle altın) eozinofiliye neden olabilir (8,27). Romatoid hastalarda monoklonal gammopatiler tarafından belirlenen paraproteinemi ortaya çıktığında, bu kötü prognozu gösterir. Bu monoklonal B hücre proliferasyonu, lenfoma veya miyelomaya doğru malign transformasyona yol açar (30).

i. Böbrek tutulumu

Böbrekler RA'da nadiren direkt olarak tutulan organlara bir örnektir. Daha çok indirekt olarak, uygulanan tedaviden etkilenirler. Fenasetin suistimali renal papiller nekroza neden olur, salisilatlar ve diğer NSAİİ'lar da anormalliklere neden olabilir. Membranöz nefropati altın tuzları ve D-penisillamin tedavisi ile ilişkili bir patolojik lezyondur. Romatoid artrit için karakteristik bir böbrek lezyonu olmamakla birlikte kronik böbrek yetersizliğinden ölüm olabilir. Postmortem çalışmalarda nonspesifik interstisiyel fibrozis ve kronik pyelonefritin sık olduğu gösterilmiştir. Nadiren yaygın vaskülitisi olan ve ölen RA'lı hastalarda fokal nekrotizan glomerülonefritis görülebilir (27,29).

j. Amiloidoz

RA hastalarının %5'inde sekonder veya AA ilişkili amiloidoz gelişir (10). Proteinüri en belirgin bulgudur. Kesin tanı için doku biyopsisi önerilir. Amiloidoz hastalığın prognozunu kötü etkiler (8).

k. Cilt tutulumu

En sık görülen cilt lezyonu romatoid nodüllerdir (8). Palmar eritem, vaskülite bağlı olarak tırnak yatağında enfarktlar ve piyoderma gangrenosum görülebilir. Vaskülitik lezyonlar (tırnak yatağında enfarktlar), deri atrofisi, palmar eritem, Raynoud fenomeni, hiperpigmentasyon, piyoderma gangrenosum diğer cilt bulguları olarak saptanabilir. Palpabl purpura, hastalığın aktivitesi veya kullanılan ilaçlarla ilgilidir (24,29).

l. Romatoid Vaskülit

RA'in klinik bulgularının çoğu küçük damar vaskülitisi ile başlar. En erken bulgu küçük damar vaskülitinin oluşturduğu romatoid nodüllerdir (8). RA'da çeşitli sistemleri ilgilendiren bulgular, açıklanamayan sistemik belirtiler ve kilo kaybı ortaya çıktığında romatoid vaskülit akla gelmelidir. Genellikle uzun süreli, ağır,

eroziv romatoid artriti, romatoid nodülleri, RF pozitifliği olan hastalarda ve daha sık olarak erkeklerde ortaya çıkar. Felty sendromu ile birlikte görülebilir.

Klinik olarak tırnak dibinde enfarktlar, parmak uçlarında ve bacaklarda ülserler, piyoderma gangrenosum, nöropatiye bağlı düşük el ve ayak, palpabl purpura, perikardit ve kalp, akciğer, gastrointestinal sistem, böbrekler, karaciğer, dalak, lenf nodları, pankreas ve testisi tutan vaskülit görülebilir. Nöropati, hafif distal sensöryel veya ağır sensorimotor nöropati (mononöritis mülipleks) şeklinde olabilir. Parmaklarda ve ekstremitelerde gangren, barsakta kanama veya perforasyon, kardiyak veya renal tutulum ve mononöritis mülipleks kötü prognoza işaret eder (24). Sistemik romatoid vaskülit, bu hastalığın en korkulan komplikasyonlarından birisidir. Son on yılda giderek daha nadir hale gelmiştir. Bu durum muhtemelen MTX'in kullanımının yaygınlaşması ve yeni biyolojik ajanlar ile ilişkili olarak tedavideki belirgin gelişmeler nedeniyledir (27).

m. Kemik Tutulumu

RA'da kemik kütlesini etkileyen bir çok etken vardır. Yaş, menopo, östrojen-androjen seviyeleri, hareketliliğin azalması, hastalık aktivitesi, steroid kullanımı ve hastalık süresi gibi.

RA'da üç tip kemik tutulumu görülür.

1. Fokal ve juxtaartiküler kemik mineral kaybı görülür. Pannus dokusu komşu kemiğe invaze olarak ilerleyici fokal osteolizise neden olur. Bu da karakteristik kistik erozyonları oluşturur.
2. İnflamasyonlu ekleme komşu olan kemikte osteopeni vardır. Histolojik olarak bu kemiklerde osteoklastların ve osteoid rezorptif yüzey ajanlarının birikimi saptanır.
3. İnflamasyonlu eklemlere uzak, jeneralize aksiyel ve apendiküler osteopeni görülür. Romatoid sinovyumdan salgılanan ve kemik rezorpsiyonunu hızlandıran sitokinlere bağlı gelişir (IL-1, TNF- α gibi) (8).

RA hastalarında sık olarak kullanılan steroidler de osteoporoz gelişimine katkıda bulunur (24). RA'da uzun kemiklerde stres kırıklarının insidansı hayli yüksektir. Fibula, kırıkların en sık görüldüğü bölgedir. İnce yapılı, yaşlı romatoid hastalarda travma olmaksızın akut bacak ağrısı stres kırığı şüphesini uyandırmalıdır. Jeodlar (korteks veya subkondral plağın sinoviyal penetras-yonu ve daha sonra

proliferasyonu) tarafından oluşturulan subkondral kistler kemiği zayıflatır ve kırıklara yatkın hale getirir (27).

n. Kas Tutulumu

Romatoid artritde kasların etkilenmesi daha çok tutulan eklemlere yakın kaslarda atrofi şeklindedir ve en çok interosseöz kaslarda ve kuadrisepste olur (29). Lenfositik nodüller veya infiltrasyon, arterite bağlı kas nekrozları ve dejenerasyonla seyreden bir miyopati nadiren görülebilir (30).

RA'da klinik kuvvetsizlik oldukça siktir, ancak romatoid inflamasyonda kas tutulumu nedeni ile mi oluşur, yoksa ağrıya cevap olarak refleks kuvvetsizlik midir? RA'lı hastaların çoğunda kas kuvvetsizliği vardır, ancak çok azında kas hassasiyeti vardır. Bunun bir istisnası bazen hastalık aktivitesinin şiddetli alevlenme gösterdiği hastalardır; bu hastalar şiddetli ağrı nedeniyle bağırabilirler, eklemlerini ve kaslarını hareket ettiremezler. Bu semptomlar vasküler yetersizliği hatırlatır (iskemik ağrı) (27).

Erken otopsi serilerinde bütün RA'lı hastalarda lenfositler ve plazma hücrelerinin fokal birikimleri ve komşu kas fibrillerinde dejenerasyon bulunmuştur; bu tablo nodüler miyozitis olarak adlandırılır. Çok yeni çalışmalarda RA'da kas hastalığının en az beş farklı aşaması olduğuna dikkat çekilmiştir (27).

1. Tip II fibrillerde atrofi ile birlikte kas hacminde azalma
2. Genellikle mononöritis multiplekse bağlı olarak periferik nöromiyopati
3. Steroid miyopatisi
4. Endomisyumda mononükleer hücre infiltrasyon odakları ile aktif miyozitis ve kas nekrozu
5. Distrofik bir süreci hatırlatan kronik miyopati, muhtemelen inflamatuvar miyozitisin son safhası

Biyopsi örneklerinde tip II fibrillerde atrofi çok sık görülür. Aktif hastalığı olanların biyopsilerinde zaman zaman aktif miyozitis ve fokal nekroz bulunur, bu özellikle hafif sinovitis ve bununla orantılı olmayan yüksek eritrosit sedimentasyon hızı olan hastalarda (ESH) belirgindir. Bazı hastalarda kas biyopsilerinde RA'nın sistemik yapısını vurgulayan, lenfositlerin immünoglobulin M (IgM) romatoid faktör sentezlediği gösterilmiştir. Bu yamalı "myosit nodülleri" plazma hücrelerini ve lenfositleri içerir (27).

A.7. TANI

RA'da kesin tanı konulmasını tek başına sağlayacak klinik, radyolojik ya da serolojik bir test yoktur (24). RA tanısı esas olarak klinik bulgularla konur. RA tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında yeniden gözden geçirilmiş olan Amerikan Romatizma Derneği (ACR) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri oldukça yol göstericidir (Tablo 2) (24, 31).

Tablo 2. 1987 ACR tarafından belirlenmiş RA klasifikasyon kriterleri

Kriterler	Tanımlamalar
1.Sabah sertliği	Eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah sertliği.
2.Üç veya ya da daha fazla eklem bölgesinde artrit	Doktor tarafından gözlemlenen yumuşak doku şişliğinin ya da eklem sıvısının eşlik ettiği en az 3 eklem bölgesinde; olası 14 nokta (sağ ya da sol): PIP, MCP, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği ve MTP eklemleri
3.El eklemlerinde Artrit	El bileği, MKF veya PİF eklemlerde olmak üzere en az bir alanda
4.Simetrik artrit	Vücudun her iki tarafındaki eklemlerin eş zamanlı tutulumu (PİF, MKF ya da MTF'nin tutulumu tam simetri olmadan kabul edilebilir)
5.Romatoid nodüller	Kemiksi çıkıntılarda ya da ekstansör yüzeylerde ya da jukstaartiküler bölgelerde doktor tarafından gözlemlenen subkutan nodüller
6.Radyografik değişiklikler	Ön-arka el ve bilek radyografilerinde erezyonlar ve /veya periartiküler osteopeni.
7.Serum RF	Anormal düzeylerde pozitif olması

Bir hastayı RA olarak klasifiye etmek için sayılan kriterlerden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir (32).

A.8. AYIRICI TANI

RA tanısı konmadan önce karışıklığa yol açabilecek diğer hastalıklar ekarte edilmelidir (8).

RA tüm artrit yapan romatolojik hastalıklarla karıştırılabilir. Hastalığın erken döneminde RA tanısı koymak zordur. Doğru tanıya ulaşmada geç kalınmasının nedenleri; az sayıda eklem tutulumu, asimetrik tutulum, intermittan artralji yakınmaları, sadece konstitüsyonel yakınmaların bulunması ve RF negatifliği gibi RA için tipik olmayan bulgularla başlayabilmesidir. Kliniklere poliartrit semptomları ile gelen hastaların az bir kısmı RA'dır. RA ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalıklar;

- 1- Bağ dokusu hastalıkları özellikle SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) başta olmak üzere, skleroderma, polimyozit, vaskülitler, mikst bağ dokusu hastalığı, polimyalgia rheumatica.
- 2- Seronegatif spondiloartritler (Ankilozan spondilit, reaktif artrit, reiter sendromu, psöriatik artrit).
- 3- Osteoartrit.
- 4- Erişkin still hastalığı.
- 5- Kalsiyum pirofosfat birikimi hastalığı (CPPD)
- 6- Gut
- 7- Viral artritler (Hepatit B, rubella gibi).
- 8-Ayrıca fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, hipertrofik pulmoner osteoartropati, miksödem, akut romatizmal ateş, sarkoidoz, FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi), multisentrik retikülohistiositoz, hemoglobinopatiler, hemofilik artropati, hemokromatozis, hiperlipoproteinemiler, glukokortikoid kesilme sendromu, oral kontraseptif kullanımına bağlı artrit, paraneoplastik sendromlar da göz önüne alınmalıdır (33,34).

A.9. LABORATUVAR BULGULARI

RA tanısında Laboratuvar testleri, ayrıntılı bir öykü ve fizik bakımın yerini alamaz, ancak klinik değerlendirmeyi tamamlar. Laboratuvar testleri, tanı koymak dışında, RA aktivitesinin izlenmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de oldukça önemlidir (35).

Tek bir tanısal test ile RA tanısı kesin doğrulanamaz. American College of Rheumatology (ACR), Romatoid Artrit Alt Komitesi'nin tavsiye ettiği bazı temel Laboratuvar testleri Tablo 3'te görülmektedir (36).

Tablo 3. Romatoid Artrit ile İlişkili Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar	Testi İlişkili Bulgu
C-reaktif protein	Tipik olarak 7 mg/L'yi aşar; hastalığın takibinde kullanılabilir.
Eritrosit sedimentasyon hızı	Genellikle 30 mm/h 'i geçmektedir; hastalığın takibinde kullanılabilir
Hemoglobin/hematokrit	Düşüş vardır. Hemoglobin yaklaşık 10 g/dL'dir ; normokromik anemi, aynı zamanda normositik veya mikrositik olabilir.
Beyaz küre sayımı	Artmış olabilir
Trombositler	Genellikle artmıştır
Karaciğer fonksiyon testleri	Normal veya hafifçe artmış alkale fosfataz
Romatoid faktör	Hastalarda hastalık başlangıcından 6-12 ay sonra tekrar edilebilir; pek çok durumda da pozitif olabilir (ör, SLE; skleroderma; Sjögren sendromu; neoplastik disease; sarcoidosis; various viral, parazitik hastalıklar, veya bakteriyel infeksiyonlar); hastalık progresyonunun tam bir göstergesi değildir.
Antisiklik sitrulline peptid antikorlar	Progresyon ile iyi koreledir; RF ile kombine kullanıldığında sensitivitesi artar; RF'den daha spesifiktir; pek çok laboratuvar da ölçülememektedir.
Antinükleer antikorlar	Romatoid artrit tanısında sınırlı değeri vardır.
Kompleman düzeyleri	Normal veya artmış olabilir.
İmmünoglobulinler	α -1 ve α -2 globulinler artabilir.
Sinovyal sıvı incelemesi	Genellikle fibrin ağları olan saman rengi sıvı gözlenir; oda ısısında pıhtılaşabilir; 5000-25000/mm ³ beyaz hücre içerir; bunların da %85'i polimorfonükleer lökositlerdir; kültürde üreme olmaz; kristal yoktur; glukoz düzeyi tipik olarak düşüktür.
İdrar incelemesi	Bağ dokusu hastalıklarında mikroskobik hematüri veya proteinüri olabilir.

A.10. TEDAVİ

RA kesin bir tedavisi olmamakla birlikte asla kontrol altına alınamayan bir hastalık olarak nitelendirilemez. Kronik bir hastalık olan RA tedavisinde amaç normal, fonksiyonel bağımsız bir yaşam sağlanmasıdır. RA tedavisinde öncelikli hedefler eklem hasarının ve fonksiyon kayıplarının engellenmesini içermelidir. İlk 2 yıl içerisinde hastaların %60' ında eklem erozyonu geliştiği gözönüne alındığında temel etkili ilaçların (DMARD) ilk 3 ay içerisinde başlanması büyük önem taşımaktadır (37,).

Hastaların çoğu ilaç tedavisi, fizik tedavi ve cerrahi tedavi gibi tedavilerin kombinasyonlarından fayda görür. Her hasta ayrı bir tedavi şeması içinde değerlendirilmelidir. Son yıllarda ağırlık kazanan düşünce, hastalık kısa sürede destrüktif hale geldiği için erkenden agresif bir tedavi uygulanması şeklindedir (37).

B. SARKOPENİ

B.1. TANIM

Sarkopeni terimi kas kütlesinin kaybı anlamına gelir ki bu da yaş ile oluşur ve yunanca ‘sarx’(et), ‘penia’ (kayı) kök kelimelerinden gelir (38). Sarkopeni iskelet kas miktarında azalma, kasta yüksek yağ birikim, düşük kas gücü ve düşük fiziksel performansla karakterizedir (39).

Sarkopeninin güncel tanımı kas kuvveti ve kas protein kitlesi kaybına ek olarak fonksiyonel kalitenin kaybını içerir ama fonksiyonel kapasitedeki azalmanın kas kitle kaybından ve/veya kas dokusunun kalitatif azalmasından mı kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirsizdir. Örneğin 50 yaşından sonra kas kitlesindeki azalmanın yıllık yaklaşık %1-2 ile olduğu bildirilmiştir ama güç yıllık %1,5 azalır ve 60 yaşından sonra %3lük yıllık orana ulaşır. Bu oranlar sedanter bireylerde daha yüksektir ve kadınlara kıyasla erkeklerde 2 kat fazladır. Bununla birlikte, erkekler ortalamada kadınlara kıyasla daha fazla kas kitlesine ve daha kısa sağ kalıma sahiptir ve bu durum sarkopeninin kadınlarda erkeklere kıyasla daha büyük bir halk sağlığı sorunu olduğuna işaret eder. Bu yüzden, kadınlar ile erkekler yaşlanma ile iskelet kası azalmasında ayrı yollar sergiler. Erkeklerde kas kitlesi ve fonksiyonundan kademeli bir azalma varken, kadınlar menopoza takiben ani bir düşüş sergiler (4).

1989 yılında Irwin Rosenberg yaşlılarda yaşla ilişkili kas kitlesi azalmasını tarif etmek için sarkopeni tanımını yapmıştır [40]. 1989 yılından bu yana yaşlanma süreci ile ilgili bilgilerimizin artması ve vücut kompozisyonunu ölçme tekniklerin gelişmesi ve büyük veri setlerinin ortaya çıkması ile sarkopeninin çeşitli tanımları gelişmiştir. Bu artan bilgi ve gelişen teknolojiye rağmen ırk ve etnik gruplara ve popülasyonlara uygulanabilecek işlevsel bir sarkopeni tanımı üzerinde uzlaşma yoktur (41).

B.2. ETYOLOJİ ve PATOGENEZ

Sarkopeni, fonksiyon kaybıyla ilişkilendirilmiş kas kütle kaybı yapan bir sendromdur. Sarkopeni gelişimine çok sayıda risk faktörü ve mekanizma katkı yapar. Sarkopeninin en yaygın nedeni yaşlılıktır, yaşla ilişkili hormon ve sitokin düzeyi değişimleri önemli risk faktörleridir. Ancak enerji azlığı, fiziksel aktivite yokluğu,

kötü diyet, HIV (Human Immunodeficiency Virus: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) ve kronik inflamatuvar hastalıklar (örn; RA), insülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus, azalmış doku tamiri yaşlı olmayanlarda sarkopeniye neden olabilir (4,42). Öne sürülen mekanizmalar kas protein dönüşümündeki değişiklikler, kas dokusunun remodellingi, alfa-motor nöron kaybı ve kas hücresi oluşumu ve apoptozisinden oluşur. Genetik duyarlılık da rol oynar ve sarkopeni oranlarındaki bireyler ve gruplar arasındaki farkları açıklar. Bu faktörlerin kas kitlesi, kas kuvveti ve kalitesi gibi sarkopeni bileşenlerine görece etkileri iyi bilinmemektedir. Sarkopeni etiyojisi ve patogeneğinde rol oynayan her bir faktör kas kitlesi, kuvveti ve/veya kalitesine farklı oranda katkı yapma potansiyeline sahiptir (4).

Kas kütlelerinin kaybı (sarkopeni) yaşla birlikte gerçekleşen bir süreçtir. Yaşla birlikte kas kitlesi azalırken, kas içi yağ dokusu artmaktadır. Bu değişiklikler özellikle kadınlarda daha fazla olmaktadır. Kas liflerinde de sayıca azalma olmaktadır. Özellikle tip 2 kas liflerinin özgül atrofisi söz konusudur. 70 yaşından sonra kas kaybının daha dramatik bir biçimde gerçekleştiği düşünülmektedir (43).

Fiziksel aktivite yokluğu tüm yaşlarda kas kitle ve kuvvet kaybına katkı yapan önemli bir faktördür. Yatak istirahati çalışmalarından elde edilen aktivite yokluğu ile ilişkili sonuçlar kas kuvvet kaybının kas kitle kaybından önce ortaya çıktığını ve düşük fiziksel aktivite düzeylerinin kas güçsüzlüğü ile sonuçlandığını ve bunun da daha sonra sırası ile aktivite düzeylerinde azalma, kas kitlesi kaybı ve kas kuvveti kaybı ile sonuçlandığına işaret etmektedir. Bu yüzden fiziksel aktivite sarkopeni için koruyucu olabilir. Yürümek, koşmak, bisiklete binmek veya yüzmek gibi aerobik aktiviteler maksimum oksijen tüketimini artırır, kas kalitesini (kas kuvveti/kas kitlesi), nöromuskuler adaptasyonu ve kas fonksiyonunu iyileştirir ve vücut yağından bağımsız morbidite ve mortalite azalması ile ilişkilidir. Aerobik egzersizler kas hipertrofisine direnç egzersizleri kadar katkıda bulunmazlar ama kas proteinlerinin sentezini, uydu hücre aktivasyonunu uyarır ve kas fiber alanını artırır. Birçok çalışmadan elde edilen sağlam deliller ağırlık kaldırma gibi direnç egzersizlerinin miyofibriler kas proteinlerinin sentezini ve hatta zayıf yaşlılarda bile kas kitlesi ve kuvvetini arttırdığına işaret etmektedir. Kuvvet kazanımı artmış kas kitlesi ve kalitesi ile nöronal adaptasyonun kombinasyonundan kaynaklanır. Her iki egzersiz seçeneği de yaşlı insanlarda kas kütlelerinin ve kuvvetinin sürdürülmesine

katkı sağlasa da, direnç egzersizleri sarkopeniden kaçınmak ve tedavi etmek için en iyi yaklaşımdır (4).

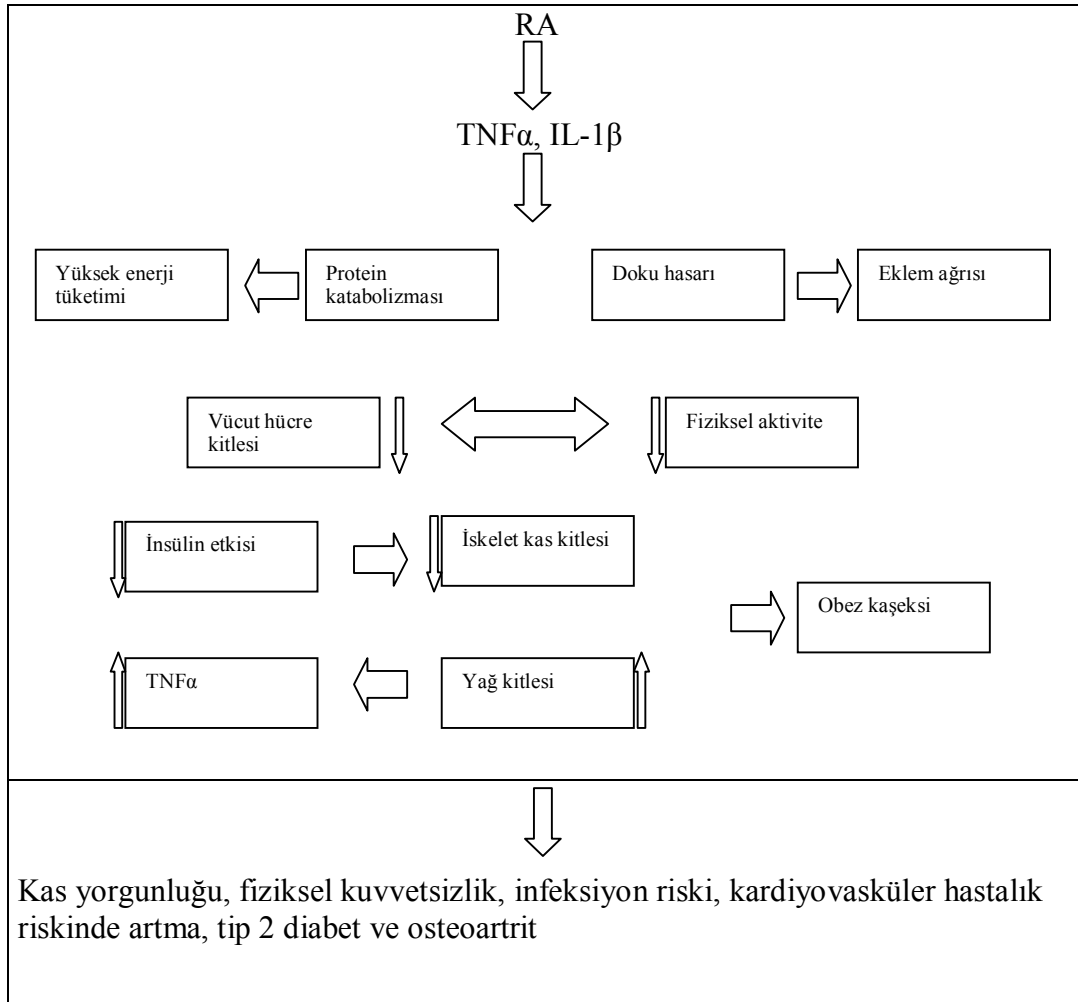
Sarkopeniye nörolojik katkı alfa-motor nöron aksonlarının kaybı ile gerçekleşir. Yaşla birlikte motor nöronların ölümü motor ünit içerisindeki kas liflerinin denervasyonu ile sonuçlanır. Bu denervasyon kas liflerinde atrofiye neden olur ve kas kütlelerinde azalmada rol oynar. Hızlı kasılan kas liflerinin denervasyon oranı yavaş kasılan motor nöronların re-innervasyon oranını geçebilir ki, bu da yaşlıdaki hızlı kasılan kas liflerinin atrofisini açıklar. En büyük fiberlerin çıkması ile ilişkili elektro-fizyolojik sinir hızı azalması internodal mesafeyi düşürür ve yaşlanma ile birlikte segmental demiyelinizasyon meydana gelir ama sarkopenide demiyelinizasyonun rolü küçük gibi görünmektedir. Yaşlanma sırasında ilerleyici denervasyon ve re-innervasyon süreçleri ve fiber tipi gruplanması ile sonuçlanması sarkopeni gelişimindeki olası temel mekanizmadır (4,44).

Endokrin fonksiyonda değişim insülin, östrojenler, androjenler, büyüme hormonu, prolaktin, tiroid hormonları, katekolaminler ve kortikosteroidler sarkopeni etiyojisi ve patogenezinde sorumludurlar ancak erişkin yaşamda ve yaşlılıkta iskelet kaslarına etkileri ve rolleri ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Östrojenlerin sarkopeni üzerine etkisi ile çelişkili veriler mevcuttur. Epidemiyolojik ve girişimsel çalışmalar, artan yaşla birlikte azalmalarının sarkopeni sürecinden sorumlu olduğu düşünülen TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin artmasına yol açması nedeni ile östrojeninin kas kitlesi kaybından koruduğunu bildirmektedir. IGF-I ve GH yaşla birlikte azalır ve sarkopeniye olası katkılara sahiptirler. GH yerine koyma tedavisi yağ kitlesini azaltır, yağ dışı vücut kitlesini artırır ve kan lipid profilini iyileştirir. Yakın zamanda yapılan epidemiyolojik bir çalışma düşük serum D vitamini ile sarkopeni arasında bağımsız bir ilişki bildirmiştir. Bu ilişkinin birçok şekilde açıklanabilir. Çekirdek 1,25OH vitamin kas hücrelerinde de tanımlanmıştır ve düşük D vitamini seviyelerinin kas anabolik etkinliğini düşürdüğü gösterilmiştir. Düşük D vitamini aynı zamanda insülin salgısını azaltarak protein dönüşümünü etkiler (4).

Yüksek sitokin seviyeleri yaşlı popülasyonda yapılan önceki çalışmalar yüksek IL-6 seviyeleri ile kötü sonuçlar arasında bir ilişki olduğunu, IL-6 ve CRP nin yüksek seviyelerinin kas kuvvetinde kayıp ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu

sitokinler kas dokusu sentezinde protein yıkımı lehinde bir dengesizlik oluştururlar. İnflamatuvar sitokinlerin veya diğer pro-inflamatuvar proteinlerin kronik yüksekliği sarkopeniye yatkınlık ile sonuçlanabilir. IL-6 hem inflamatuvar hem de pro-inflamatuvar sitokin olabilir. Yeni deneysel çalışmalar kandaki IL-6'nın, TNF- α yı inhibe edebilen kas kökenli formundan farklılaşmış olabileceğini göstermiştir. TNF- α apoptozis yolunu aktif hale getirerek kas kaybını uyarabilir ama IL-6'nın etkisi formuna ve yerleşimine bağlıdır. Yapılan çalışmalar kas kuvveti ve kitlesi ölçümleri ile kan TNF- α , IL-6 ve CRP değerleri arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (4). Çalışmalar iskelet kası proteinlerinin kaybının TNF- α ve IFN- γ kombine sinyal aktivitesine bağlı olduğunu göstermiştir. RA patogeneğinde, inflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-1 β nın merkezi rol oynadığına inanılmaktadır. TNF- α nın RA'da yüksek olduğu düşünüldüğünde, RA'nın sarkopeniyi oluşturduğu ve hızlandığı öne sürülebilir (7). RA'da vücut hücre kitle kaybı iskelet kaslarında daha belirgin görülmektedir fakat immun sistem ve iç organlarda da saptanır. Bunun sonuçları şekil 1'de listelenmiştir (42).

Şekil 1. RA'nın Metabolik Sonuçlarının Özeti



Obezite inflamasyon ile ilişkilidir ve sarkopeniye giden süreçte önemli bir role sahip olabilir. Hem obez hem de sarkopenik olma durumu sarkopenik obezite olarak adlandırılır. Sarkopenik obezitenin engellilik halini ortaya çıkışını tek başına sarkopeni veya obeziteden daha iyi tahmin eder. Sarkopenik obezitenin kasta yağ infiltrasyonu artışı ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır ama elimizde doğrulayıcı veri yoktur. İskelet kasının yağ ile infiltrasyonu kuvvette ve fonksiyonel durumda kötüleşme ile ilişkilidir ve infiltrasyon kas fonksiyonunu etkiler. Kontraktilite, motor ünite üretimi ve kas metabolizması yağ infiltrasyonu varlığında azalır ve kas liflerindeki aşırı yağ asidi normal hücrel sinyaller ile etkileşir. Bu bulgular

sarkopeni etiyoloji ve patogenezinde yağ kitlesinin rolü olduğunu düşündürür. Kas kitlesindeki kayıp obeziteye neden olan fiziksel aktivite azalması ile sonuçlanır ve bu da katabolik sinyallerin anabolik olanlar karşısında artmasına ve kas kitlesinde daha fazla kayba neden olur (4).

Genetik faktörler kas kuvvetindeki değişkenliğin temel nedenlerindedir ve sarkopenik ajanlara duyarlılığa katkıda bulunuyor gibi görünmektedir. Sarkopeni ve bozuk fiziksel performans hem erkek hem kadınlarda erişkin yaş ve boydan bağımsız şekilde doğum ağırlığı ile ilişkilidir ve bu durumun yaşamın çok erken evrelerindeki maruziyetlerin genetik olarak duyarlı kişilerde ek risk oluşturduğu düşünülür (4).

Kronik beslenme yetersizliğine bağlı olarak gelişen negatif nitrojen ve enerji dengesi sarkopeniye neden olur (45). Diyetteki uygun olmayan protein alımı sarkopeni için önemli bir sebep olabilir (46). Kas protein sentezi aminoasitler ve esansiyel amino asit alımı ile direkt olarak uyarılır ve sarkopeniden korunmada protein desteği araştırılmıştır. Bununla birlikte birçok girişimsel çalışmada direnç egzersizleri ile birlikte yapıldığında bile yüksek protein içeriğine sahip diyetin kas kitlesini veya protein sentezini anlamlı oranda artırdığı gösterile-memiştir. Diyetle alınan amino asitlerin yüksek atılma sahip olduğu bilinmektedir. Bu durum diyetle alınan amino asitlerin periferik iskelet kasma ulaşmasını sınırlar. Protein desteğine eklenen karbonhidratlar anabolik etkiyi bozabilir. Bu gözlem yaşlı bireylerde protein metabolizması üzerinde bir insülin direncini düşündürür. Anabolik faktörlere karşı oluşan bu direnç azalmış kas kan akımı ile ilişkili olabilir (4).

Kas dokusu tarafından oluşturulan kas gücünü etkileyen faktörlerin ne olduğu hala açık değildir. Ancak veriler davranışsal ve çevresel faktörlerin genetik predispozisyondan çok daha önemli olduğunu göstermiştir (44).

B.3. SARKOPENİ SONUÇLARI

Sarkopeninin, yaşlılar için önemli sağlık sonuçları vardır; düşme, kalça kırıkları, kemik mineral kaybı ve fiziksel engellilik riskini artırır (47). Kas kütlesindeki herhangi bir kayıp önem taşır, çünkü kas kütlesi ile kas gücü arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Kas kütlesi içinde yer alan fizyolojik fonksiyonların çokluğu, insan metabolizmasında kritik bir etkiye sahiptir. Kaslar vücutta stres ve malnütrisyon gibi olağan dışı durumlarda kullanılabilen önemli bir protein ve enerji

rezervidir. Hormonlar kas dokusu içinde üretilir ve katabolize edilir. Bu nedenle, kas kütlelerinin azalmasının metabolik adaptasyon üzerinde ve hastalıklara immünolojik yanıtın oluşmasında ciddi olumsuz etkileri vardır. Vücudun çevresel değişikliklere direnci azalır (44).

Sarkopeni için artan klinik ve epidemiyolojik ilgi kas kitlesi ve kuvvetindeki yaşla ilişkili kaybın fonksiyonel kısıtlanma ve hareket engelliliği ile sonuçlandığı varsayımı ile ilişkilidir. Sarkopeni aynı zamanda kas kuvveti ve dayanıklılığında azalma ile sonuçlanır Sarkopeninin önemli nedenlerinden olan fiziksel aktivite azlığı ve sedanter yaşam aynı zamanda hareket engelliliğinin önemli köşe taşlarıdır. Sarkopeni sadece obezlerde engellilik ile sonuçlanır çünkü yağ kitlesi engellilik gelişimi için yağ dışı kitleden daha büyük bir risk faktörüdür ve artan sayıda kanıt obezitenin fiziksel fonksiyonu bozduğunu göstermektedir (4).

B.4. SARKOPENİ TANIMI

Baumgartner ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sarkopeninin standart tanımlamasını geliştirmişlerdir. Genel popülasyonda randomize örneklere total vücut DXA scan uygulamışlar ve sarkopeniyi sağlıklı genç kadın ve erkeklerde hesaplanan ortalama değerinin altında 2 standart deviasyondaki zayıf kas kitlesi olarak tarif etmişlerdir (44). Appendiküler iskelet kas kitlesi (ASM) DXA ile bakılan dört ekstremitenin kas kitlesi toplamı olarak özetlenebilir ve iskelet kas kitle indeksi (SMI) ASM/Boy^2 ile hesaplanır (48).

İskelet kas kütlelerini değerlendirmek için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlar; çift enerji X-ray absorptiometri (DXA), antropometri ve bioelektrik empedans analizidir (BIA). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve kreatinin salgı kas kitle veya kesitsel kas alanı değerlendirmek için en özel altın standartlardır. Diğer mevcut yöntemlerse ultrason, *invivo* nötron aktivasyon analizi ve periferik kantitatif bilgisayarlı tomografidir (pQCT) (39,49). Günümüzde kullanılan yöntemler tablo 4'te verilmiştir (48).

Tablo 4. İskelet Kas Kütlesinin Değerlendirme Yöntemleri

Yöntem	Ölçümler	Yorumlar
Sirkumferanslar	Kol ve baldır orta kısım kas çevresi	Sık tahmin hataları
Bioelektrik impedans	Vücut dokusu üzerinden alternatif elektrik akımı	Doğruluk ve güvenilirliği düşük
DXA	Çift enerji X ışını absorpsiyonu	Oldukça doğru ve güvenilir Radyasyona maruziyet düşük
BT	Kas boyutunu kesitsel ölçme	Pahalı ve radyasyona maruziyet yüksek
MRG	Kas boyutunu kesitsel ölçme	Pahalı ve zaman kaybı

İskelet kas kitlesini değerlendirmek için, en sık kullanılan yöntemler düşük maliyetli ve erişilebilir olan çift enerji X-ray absorptiometry (DXA), antropometri ve bioelectrical empedans analizidir (BIA) (39).

B.5. SARKOPENİ TEDAVİ

Sarkopeni günümüzde farmakolojik girişimler ve yaşam tarzı değişiklikleri ile tedavi edilmektedir. Sarkopeninin önlenabilir bir engellilik nedeni olduğu ve özellikle de gelişiminin erken döneminde girişimlerden yarar sağlanacağına dair dikkate değer kanıtlar vardır (4).

Egzersiz

Dirençli egzersizlerle sarkopeninin önlenmesi ve tedavisi arasında güçlü bir ilişki var gibi görünmektedir. Dirençli egzersizin nöromusküler sistem, hormon konsantrasyonları ve protein sentezleri üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir. Protein sentezinin yaşla birlikte azalmasına karşın, araştırmalar en azından iki haftalık progresif dirençli egzersizin protein sentezini arttırabileceği göstermiştir (44).

Hiçbir farmakolojik veya davranışsal girişimin sarkopeninin geriye çevrilmesinde direnç egzersizleri kadar etkili olduğu henüz gösterilememiştir (4). Sarkopeninin dirençli egzersizle tedavisi etkili ve güvenlidir fakat genel popülasyonda bu tekniğin yayılması henüz meydana gelmiştir (50).

Sarkopeninin teorik modeli kas kütlesi ve kuvveti ile fonksiyonel performansta bozulma ve engellilik arasında pozitif ilişki içerir. Kas kuvveti kas kütlesi ile ilişkilidir ama günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirme yeteneği diğer fizyolojik özelliklere (esneklik, koordinasyon ve denge gibi) de bağlıdır. Kas kuvvetinin artırılması sarkopenide bir teröpatik yaklaşımdır ama fiziksel görevlerini yerine getirmek için her bireyin kendi stratejisi olmalıdır (4).

Diyet

Esansiyel aminoasitleri de içeren spesifik gıdalara dayanan yeni yaklaşımlar anabolik etkinlik önerirler. Daha önce esansiyel aminoasitlerin protein anabolizmasını uyarırken esansiyel olmayan aminoasitlerin yeni bir etkinlik katmadığı bildirilmişti. Protein desteğinin planı kas protein sentezinin iyileştirilmesi ile ilişkilidir. Tek bir öğünde büyük miktarda aminoasit alımı anabolik etkiyi artırmakta aralıklı protein alımından daha etkindir. Çocukluk ve genç erişkinlik dönemindeki yeterli diyet kemik gelişimini etkiler ve yaşam boyu kalsiyum dengesi sürdürülmelidir çünkü bu durum sarkopeni için uygun tedavi rejimi ve akılcı yaşam tarzıdır. Yeterli miktarda esansiyel mineraller, yağ asitleri ve aminoasitler ile birlikte yi dengelenmiş bir diyet ve aktif ve sağlıklı bir yaşam tarzı ve buna eşlik eden düzenli aerobik ve direnç egzersizi seansları ile sarkopeni ve diğer kronik hastalıkların prevalansının düşürülmesinde alınacak uzun bir mesafe vardır (4).

Sitokin inhibitörleri

Yaşla ilişkili inflamasyon sürecinin sarkopeni gelişiminde önemli bir faktör olduğu öne sürülmektedir ve anti-inflamatuvar ilaçlar ortaya çıkışını ve ilerleyişini önleyebilir. Talidomid gibi sitokin inhibitörleri AIDS hastalarında kilo artışına ve yağ dışı kitlede anabolik etkiye sahiptir. TNF- α in vitro koşullarda kas dokusunda atrofi oluşturur. RA hastalarının tedavisinde kullanılan Anti-TNF- α antikoru da sarkopeni için alternatif tedavi seçeneği olabilir. Bununla birlikte bu ilaçların risk/yarar oranı henüz sarkopenik hastalarda test edilmemiş önemli bir kısıtlamadır (4).

Genler

Kas kitlesi ve kuvvetine birçok genetik faktör katkıda bulunur. Sarkopenin temel patofizyolojisine dayanan tedaviler gelecekte bulunabilir. Sarkopeniye yol açan temel mekanizmaların anlaşılması gelecekteki tedavi stratejilerinin belirleyicisi olacaktır. Genç ve yaşlı kas dokusunda farklı şekilde ekspresyona sahip bildirilen çok sayıda gen sarkopeni patogenezinde önemli rollerle sahip olabilir (4).

Diğer hormon ve ilaç tedavileri

Testosteron (günümüzde sarkopeni tedavisi için önerilmemektedir ve diğer androjenler ile ilişkili yan etkilerde bunların kullanımlarını kısıtlar), Büyüme Hormonu (GH) (hipopituitarizm olan gençlerde kas kuvveti ve kitlesini artırır ama genellikle GH yetmezliği olan yaşlılarda birçok çalışma GH idamesinin kas kitle ve kuvvetini, direnç egzersizleri ile birlikte iken bile, artırmadığını bildirmektedir), Miyostatin (yeni keşfedilmiş doğal bir kas büyüme inhibitörüdür, gelecekte sarkopeni tedavisinde anlam kazanabilir), Östrojenler ve tibolon (östrojen ve tibolonun kas kuvveti ve vücut kompozisyonu üzerine etkileri ile ilgili yeni bir çalışma kas kuvvetinin arttığını ama sadece tibolonun yağ dışı kitle artarken toplam yağ kitlesinin azalması ile ilişkili olduğunu bildirmiştir), D vitamini (günlük 700-800IU D vitamini desteği yaşlı bakım evlerinde kalan yaşlılarda kalça kırığı (omurga dışı kırık) ve düşme riskini azaltır. Altta yatan mekanizma kas kuvveti artışı olabilir, D vitamini sarkopeniyi önleyip önlemediği belirsizliğini korumaktadır) Kreatin (Kreatin desteğinin kas kitlesi sentezini uyarmak için direnç egzersizi artışına izin veren kas içi kreatin ve fosfo-kreatini artırarak kas kitle sentezini artırdığı öne sürülmüştür, kreatinin desteğinin sarkopeniden koruyup korumadığı veya sarkopeni ve ilişkili engelliği ve morbiditeyi azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir), ACE inhibitörleri (artan sayıda kanıt ACE inhibitörlerinin sarkopeniden koruduğunu bildirmektedir) (4).

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Ağustos 2009 ve Ekim 2009 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Olgular

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji polikliniğinde takip edilen 1987 ACR klasifikasyon kriterlerine göre (32) RA olarak belirlenmiş, hastalık süresi en az iki yıl olan 35-50 yaş arası 30 RA'lı bayan hasta ile 35-50 yaş arası, mekanik bel ağrılı bayan hasta çalışmaya alındı. Hastalara çalışmaya başlamadan önce, çalışma hakkında bilgi verildi ve çalışma için hastalardan bilgilendirilmiş olur formu ile yazılı onayları alındı.

İskelet Kas Kütlesi Ölçümü ve Laboratuvar

Hastaların DXA (Hologic QDR 4500 W cihazı) yöntemi ile toplam vücut DXA taraması yapılarak, tüm vücudun ve vücut bölgelerinin (kol, bacaklar ve gövde) yağ, yağ dışı ve kemik kütlesi ölçülmüştür.

Tüm vücut kompozisyonu toplam ve bölgesel vücut doku kitlelerinin otomatik ölçümleri, üreticinin geçerliliğini doğruladığı bir yazılım ile tüm veri edinme ve analiz sürecinin tarayıcı ve teknisyen tarafından tamamlandığı bir süreç ile gerçekleştirilmiştir. DXA tarayıcısında günlük kalite kontrol ve kalibrasyon süreçleri üretici standartlarına göre yapılmıştır. Tüm hastaların standart protokoller kullanılarak, ayakta, hafif giysileri ve ayakkabı olmaksızın, boy ve ağırlıkları ölçülmüştür.

Toplam appendiküler kas kütlesi, kol ve bacakların kemiksiz ve yağsız doku tespiti ile hesaplanmıştır. Daha sonra SMI (iskelet kas kütlesi) AMI/boy^2 formülü ile hesaplandı (48).

Sarkopeniyi tanımlamak üzere Janssen ve arkadaşlarının önerdiği kriterlere dayanan cinsiyet tabakaları sarkopeniyi kadınlarda (relative scelatal muscle index= SMI) görece iskelet kas indeksi $\leq 5,75kg/m^2$ ve erkeklerde de $\leq 8,50kg/m^2$ olarak tanımlamıştır (52). Sarkopeni, kadın ve erkeklerde farklılık gösterdiğinden, tüm

gruplar bayan hastalardan oluşturuldu ve olgular kadın olduğu için $\leq 5,75 \text{kg/m}^2$ sarkopeni olarak değerlendirildi.

BMI=ağırlık (kg)/boy(m²) olarak hesaplanmış ve BMI'ye göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olarak sınıflandırılmıştır (53). Glukokortikoid, biyolojik olmayan DMARD ve biyolojik ajan kullanımı sorgulandı. Ayrıca çalışmada yer alan olguların, ESH ve CRP düzeyleri değerlendirilip, RA'lı hastaların 28 eklemdeki RA hastalık aktivite skoru (DAS28) CRP düzeyleri kullanılarak hesaplandı.

Her bir olgunun klinik özellikleri ile birlikte, beslenme özellikleri, fiziksel aktivite dereceleri, kullandıkları ilaçlar ve ek hastalık durumu sorgulandı. Öyküde kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Tip 2 Diabetes Mellitus gibi kronik hastalık, başka herhangi bir romatolojik hastalık öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Yaptığımız mini nutrisyon değerlendirme testine göre malnutrisyonu olanlar çalışmaya dahil edilmedi (54).

CRP: BECMAN COULTER(USE) marka test kiti ile Becman coulter image marka cihazda otomatik olarak nefelometrik yöntemle çalışıldı.

RF: BECMAN COULTER(USE) marka test kiti ile Becman coulter image marka cihazda otomatik olarak nefelometrik yöntemle çalışıldı.

ESH: Becton Dicson test kitleri ile BD Sedisystem (USE) marka cihazda otomatik olarak çalışıldı.

CCP: Aeskulisa test kiti ile Triturus marka cihazda tam otomatik olarak çalışıldı.

İstatiksel Analiz

Çalışmanın verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 14.0 programına yüklenerek yapıldı. RA ve kontrol gruplarının verilerinin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Khi-Kare testi ve Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. Verilen tablolarda aritmetik ortalama±standart sapma (SD) şeklinde belirtilip, yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

Bulgular

Olgular 2 grupta toplandı. Birinci grupta 30 RA'lı hasta, ikinci grupta 30 kontrol grubu bulunmaktaydı. Olguların tamamı (%100'ü) bayanlardan oluşturuldu.

Çalışmaya alınan olguların yaş, ağırlık, BMI (vücut kitle indexi) değerleri karşılaştırıldığında; yaş yönünden gruplar arasındaki fark önemsiz bulunurken ($p>0,05$), ağırlık ve BMI yönünden gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Her iki gruptaki olgular CRP ve ESR yönünden karşılaştırıldığında aradaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$) ve RA'da CRP, ESR yüksektir (Tablo 5).

Tablo 5. Romatoid Artrit ve Kontrol Grubundaki Olguların Özellikleri

	RA (n:30)	Kontrol (n:30)	Sonuç
Yaş	47,70±5,49	47,70±5,49	p=0,962
Ağırlık (kg)	71,07±12,44	81,93±11,93	p=0,001
BMI (kg/m ²)	28,79±5,20	32,62±4,45	p=0,003
CRP	9,87±12,31	4,31±3,01	p=0,022
ESR(mm/h)	31,00±27,11	19,46±12,83	p=0,040

Her iki gruptaki olgular BMI'ne göre normal, fazla kilolu ve obez olarak gruplara ayrılıp karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve RA'lı Grupların BMI'ne Göre Karşılaştırılması

Gruplar	BMI			Toplam
	Normal 18,5-24.9	Fazla kilolu 25-29.9	Obez 30-39.9	
RA	Sayı 6	11	13	30
	% 20	36,7	43,3	100
Kontrol	Sayı 1	10	19	30
	% 3,3	33,3	63,3	100
Toplam	Sayı 7	21	32	30
	% 11,7	35,0	53,3	100

$$X^2=4,74 \quad p=0,093 \quad p>0,05$$

RA'lı gruptaki olguların DAS28'lerine göre hastalık aktiviteleri değerlendirildiğinde 18'i (%60,0) remisyon, 2'si (%6,7) düşük aktivite, 9'u (%30,0) orta aktivite, 1'i (%3,3) yüksek aktivitede bulundu. RA'lı olguların 13'ünde (%43,3) CCP değeri normal, 17'sinde (%56,7) yüksekti. Bu olguların RF değeri 9'unda (%30,0) normal, 21'inde (%70,0) yüksekti. RA'lı olguların 5'inde (%16,7) sabah tutukluğu varken, 25'inde (%83,3) sabah tutukluğu yoktu.

Her iki gruptaki olguların iskelet kas kitle indexleri (SMI) karşılaştırıldığında aradaki farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$) ve RA'lı grupta SMI değerleri düşüktür (Tablo 7).

Tablo 7. Grupları SMI'lerinin Karşılaştırılması

Gruplar	SMI Ortalama \pm SD
RA	5,83 \pm 0,80
Kontrol	7,30 \pm 1,64
Sonuç	t=4,40 $p=0,022$ $p<0,05$

Her iki gruptaki olgular sarkopeni ($SMI \leq 5,75 \text{kg/m}^2$) durumuna göre karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$) ve RA'lı grupta sarkopeni daha fazla saptanmıştır (%43,3) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplardaki Sarkopeni Dağılımı

Gruplar		Sarkopeni		Toplam
		Var	Yok	
RA	Sayı	13	17	30
	%	43,3	56,7	100
Kontrol	Sayı	3	27	30
	%	10,0	90,0	100
Toplam	Sayı	16	44	30
	%	26,7	73,3	100

$X^2= 8,52$ $p=0,004$ $p<0,05$ önemli

RA'lı hastalar BMI değerlerine göre normal, fazla kilolu ve obez olarak gruplara ayrılıp sarkopeniyle ilişkisine bakıldığında farklılık önemli bulunmuştur. Obez RA'lı olgularda sarkopeni çok azken (%7,6), normal ve fazla kilolu gruptaki RA'lı olgularda sarkopeni daha fazla görülmüştür. Sarkopeni bulunan RA'lı olguların büyük bir bölümü normal ve fazla kiloluyken (%92,4), sarkopeni rastlanmayan RA'lı olguların büyük bölümü obezdir (%70,6). Buna göre sarkopeni obez olmayan RA'lı olgularda daha fazla oranda çıkmıştır.

Tablo 9. Gruplardaki Sarkopeni ve BMI ilişkisi

Gruplar		BMI			Toplam
		Normal 18,5-24,9	Fazla kilolu 25-29,9	Obez 30-39,9	
RA Sarkopeni (+)	Sayı	6	6	1	13
	%	46,2	46,2	7,6	100
RA Sarkopeni (-)	Sayı	0	5	12	17
	%	0,0	29,4	70,6	100
Toplam	Sayı	6	11	13	30
	%	20,0	36,7	43,3	100

$X^2= 15,13$ $p=0,001$ $p<0,05$ önemli

RA'lı hastalarda sarkopeni durumuna göre CRP yüksekliğine bakıldığında fark önemlidir ($p=0,023$) ve sarkopenili RA hastalarında CRP yüksek bulunmuştur.

Tablo 10. RA'lı Olguların Sarkopeni Durumuna Göre CRP Dağılımı

Gruplar	CRP		Toplam
	Normal <8 mg/L	Yüksek ≥8 mg/L	
RA Sarkopeni (+)	Sayı 5 38,5	Sayı 8 61,5	13 100
RA Sarkopeni (-)	Sayı 14 82,4	Sayı 3 17,6	17 100
Toplam	Sayı 19 63,3	Sayı 11 36,7	30 100

$P=0,023$ $p<0,05$ önemli

Sarkopeni varlığının DAS28 değerleri ile ilişkisi karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur ($p=0,530$).

Birinci gruptaki RA'lı olguların ilaç kullanımına göre dağılımları tabloda verilmiştir.

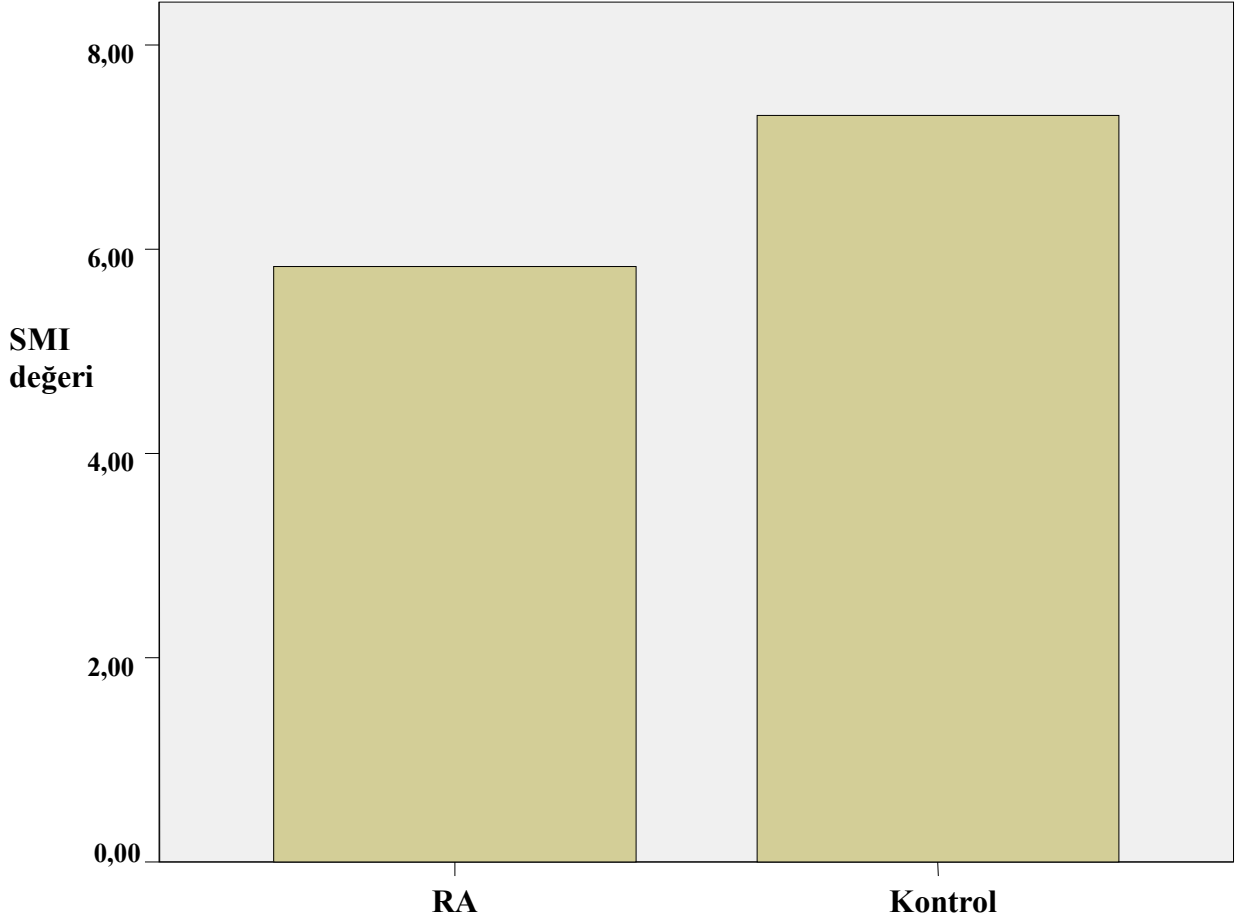
Tablo 11. RA'lı Olguların İlaç Kullanım Durumu

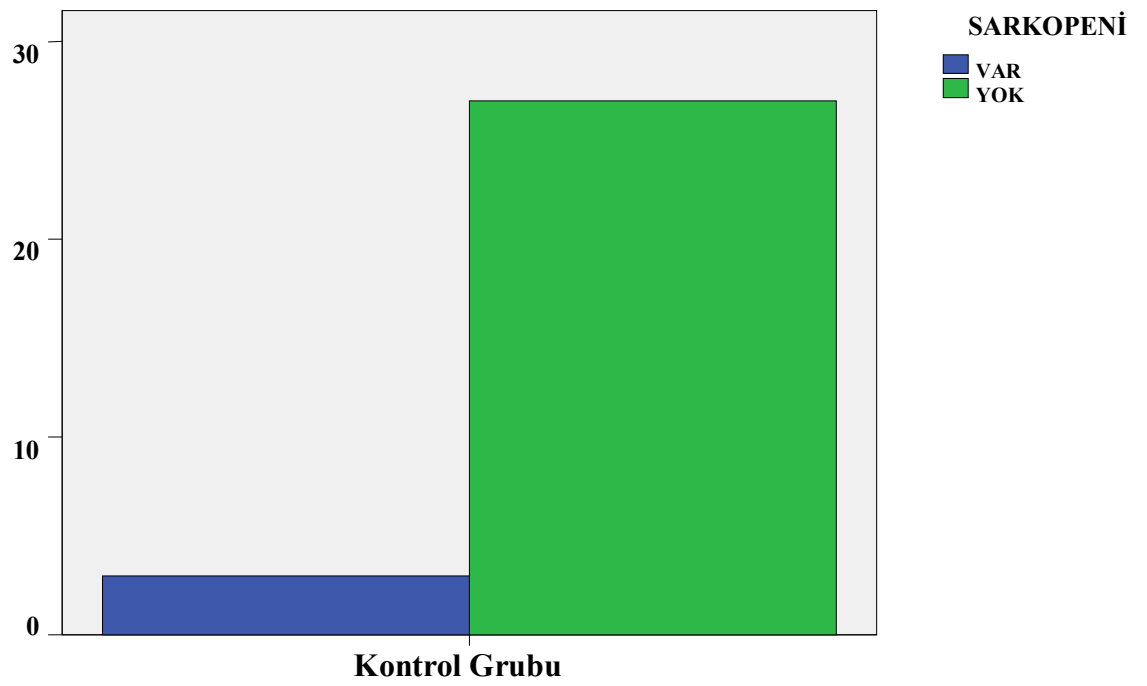
İlaç	Kullanıyor	Kullanmıyor
Steroid	14 %48,3	16 %51,7
DMARD	24 %80	6 %20
Biyolojik ajan	10 %33,3	20 %66,7

Steroid kullanan 14 hastanın 5'inde (%35,7), DMARD kullanan 24 hastanın 11'inde (%45,8), biyolojik ajan kullanan 10 hastanın 3'ünde (%33,3) sarkopeni

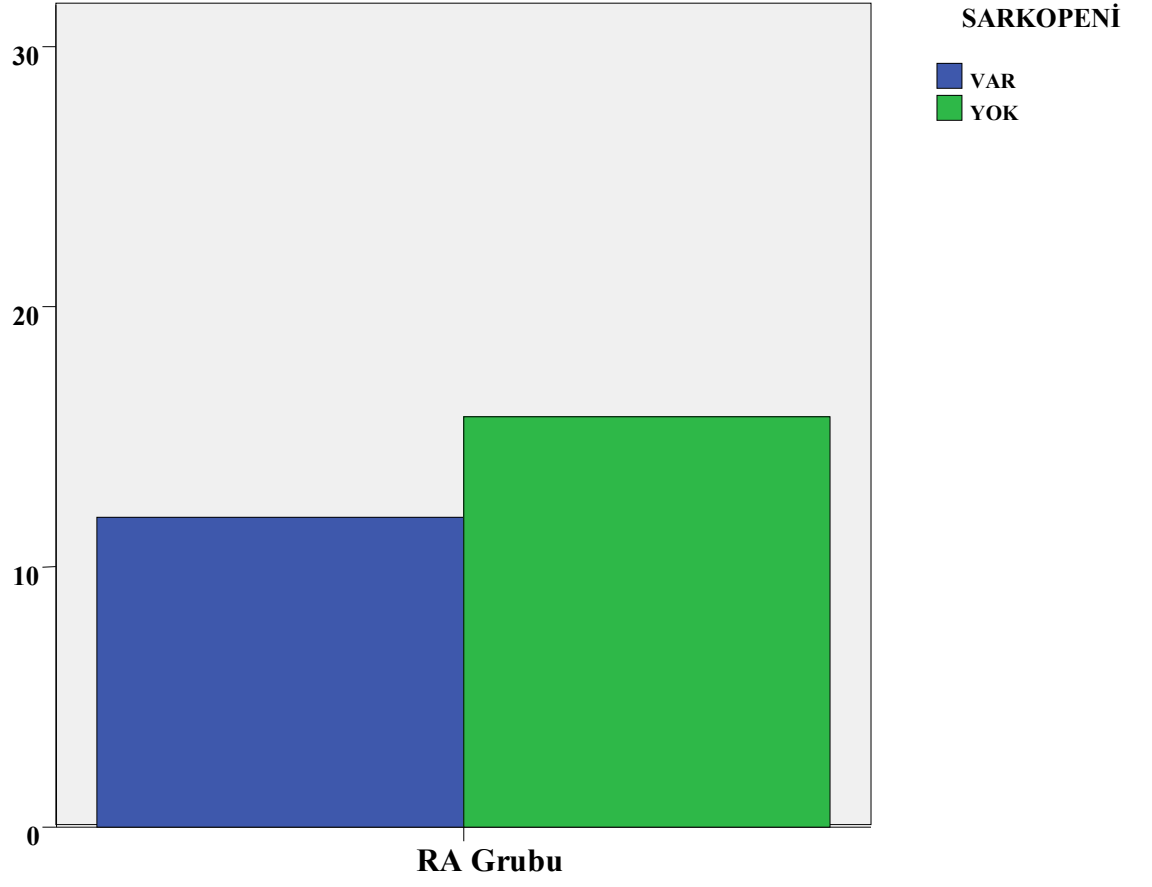
bulunmuştur. Buna göre steroid, DMARD, biyolojik ajan kullanan olgularda sarkopeni olma durumu incelendiğinde farklılık önemsizdir ($p>0,05$).

Şekil 2. Gruplar arası SMI değeri (kg/m^2)





Şekil 3. Kontrol Grubunda Sarkopeni Dağılımı

Şekil 4. RA'lı Grupta Sarkopeni Dağılımı

TARTIŞMA

RA etyolojisi bilinmeyen, simetrik eroziv sinovitle karakterize, bazı extraartiküler tutulumlar yapan, otoimmün bir hastalıktır (55). RA hastalarının fiziksel aktivitesinin az olması, istirahat enerji tüketiminin artması, hormonal ve immunolojik değişikliklerin olması sonucunda zamanla kas kitlesinde azalma görülmektedir (56). RA'da vücut hücre kitle kaybı iskelet kaslarında daha belirgin görülmektedir fakat immun sistem ve iç organlarda da saptanır (42).

Sarkopeni, kas kuvveti ve kas protein kitlesi kaybına ek olarak fonksiyonel kalitenin azalmasını içerir. Sarkopeni gelişimine çok sayıda risk faktörü ve mekanizma katkı yapar. Sarkopeninin en yaygın nedeni yaşlılıktır, yaşla ilişkili hormon ve sitokin düzeyi değişimleri önemli risk faktörleridir. Ancak enerji azlığı, fiziksel aktivite yokluğu, kötü diyet, HIV ve kronik inflamatuvar hastalıklar, insülin direnci, Tip 2 Diabetes Mellitus, azalmış doku tamiri yaşlı olmayanlarda sarkopeniye neden olabilir. Öne sürülen mekanizmalar kas protein dönüşümündeki değişiklikler, kas dokusunun remodellingi, alfa-motor nöron kaybı ve kas hücresi oluşumu ve apoptozisinden oluşur (57,4,42).

Biz de çalışmamızda tüm dünyada sık görülen kronik inflamatuvar bir hastalık olan RA ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi değerlendirmek istedik. Çünkü literatürü incelediğimizde bu konuyla ilgili çok az sayıda çalışma vardı.

Kas kütesinin kaybı yaşla birlikte gerçekleşen bir süreçtir. Yaşla birlikte kas kitlesi azalırken, kas içi yağ dokusu artmaktadır. Bu değişiklikler özellikle kadınlarda daha fazla olmaktadır (58). Kas liflerinde sayıca azalma olmaktadır. Özellikle tip 2 kas liflerinin özgül atrofisi söz konusudur(59). Yetmiş yaşından sonra kas kaybının daha dramatik bir biçimde gerçekleştiği düşünülmektedir (58). Evans W ve arkadaşlarının 1997 yılında yaptıkları bir çalışmada 45 yaşından itibaren 90'lı yaşlara gelindiğinde şayet spesifik önlemler alınmazsa kas kitlesinin %50'sinin kaybedildiğini bildirmişlerdir (60). Hughes ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları

bir çalışmada 50 yaşından sonra kas kitlesindeki azalmanın yıllık yaklaşık %1-2 olduğunu bildirmişlerdir (61).

Sarkopeninin yaşla birlikte gelişen hormonal ve immünolojik değişikliklerin bir sonucu olduğu varsayılır. Östrojenlerin sarkopeni üzerine etkisi ile çelişkili veriler mevcuttur. Epidemiyolojik ve girişimsel çalışmalar, artan yaşla birlikte azalmalarının TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin artmasına yol açması nedeni ile sarkopeni sürecinden sorumlu olduğu düşünülen östrojenin kas kitlesi kaybından koruduğunu bildirmektedir (62). Sitokinlerin özellikle IL-6 ve TNF-alfa'nın kas kaybını arttırdığı düşünülür (5).

Bununla birlikte yaşlanma da özellikle IL-6 ve IL-1 olmak üzere periferik kan hücrelerinden proinflamatuvar sitokinlerin kademeli, kronik üretim artışı ile ilişkilidir. Yaşla birlikte artan yağ kitlesi ve birlikte dolaşımdaki seks hormonu seviyelerinin azalmasının katabolik uyarıya neden olan bu proinflamatuvar sitokinlerin yaşla ilişkili artışına katkı sağladığına dair kanıtlar mevcuttur. Bu yüzden yaşlanma sürecinin kendisi artmış katabolik uyarı ile birlikte ama henüz sitokinlerin sarkopeninin belirteçleri olabileceğine dair ileriye dönük çalışmalardan elde edilen kanıt mevcut değildir. Yine sarkopeni sitokin ilişkili yaşlanma sürecinin sonuçlarından biridir (64).

Yaşlı popülasyonda yapılan önceki çalışmalar yüksek IL-6 seviyeleri ile sarkopeni arasında bir ilişki olduğunu bildirmektedir (4). Visser M ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada kas kuvveti ve kitlesi ölçümleri ile kan TNF- α , IL-6 ve CRP arasında ilişki olduğunu bildirmiştir (65). Yaşlanma ile ilgili Amsterdam Çalışmasında da IL-6 ve CRP nin yüksek seviyelerinin kas kuvvetinde kayıp ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu sitokinler kas dokusu sentezinde protein yıkımını arttırırlar. Schaap L.A ve arkadaşlarının 986 yaşlı kadın ve erkekte yaptıkları bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri ile sarkopeniyi ilişkili bulmuşlardır (66). Cesari M ve arkadaşlarının yaş ortalaması 66 olan 286 kardiyovasküler hastalığı olan olgularda yaptıkları çalışmada CRP yüksekliği ve sarkopeniyi ilişkili bulmuşlardır (68).

Son yıllarda yapılan çalışmalar kronik inflamatuvar hastalıkların sarkopeniye neden olduğunu göstermişlerdir (6). RA patogenezinde, inflamatuvar sitokinler olan TNF- α ve IL-1 β nin merkezi rol oynadığına inanılmaktadır. TNF- α nin RA'da yüksek olduğu düşünüldüğünde, RA'nın sarkopeniyi oluşturduğu ve hızlandığı öne sürülebilir (7). RA hastalarının fiziksel aktivitesi azalması (56), TNF- α ve IL-1 β sitokinlerin artışı, RA hastalarında istirahat enerji tüketiminin artması, yüksek CRP düzeyi, eklem katılığı ve ağrıya sekonder immobilitate sarkopeniye eğilimi artırır (7).

Munro R ve arkadaşlarının 1997 yılında 97 RA'lı hastada yaptıkları çalışmada hastaların BMI, yağsız kitle ve akut faz reaktanlarına bakmışlar, RA'lı kadın hastalarda kas kütlesi ve CRP, ESR arasında ters ilişki bulmuşlardır (69). Bizim çalışmamızda RA'lı hastalarda sarkopeni durumuna göre CRP yüksekliğine baktığımızda, sarkopenisi olan RA'lı olgularda CRP yüksek bulunmuştur.

Westhovens R ve arkadaşlarının 1997 yılında 89 RA'lı (43 erkek 46 kadın) 157 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada gruplarda vücut kompozisyonları bakmışlar ve RA'lı grupta yağsız vücut kitlesini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (70). Bizim çalışmamızda da RA'lı grupta iskelet kas kitle indexi anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Giles J ve arkadaşlarının çalışması RA'lı hastalarda vücut kompozisyonunu inceleyen en geniş ve anormal vücut kompozisyonu fenotipleri ile RA karakteristiklerinin ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Genel olarak RA'lı kadınlarda yüksek yağ ve düşük yağ dışı kitlesinin normal vücut ağırlığındaki kadınlarda daha belirgin olduğunu gözlemişlerdir. Bu vücut kompozisyonu değişikliklerini RF pozitifliği, artmış eklem deformitesi ve HAQ skorları ve CRP düzeyleri ile ilişkili bulurken, DAS28 skoru ile ilişkili bulunamamışlardır (67). Bizim çalışmamızda da DAS28 skoru ile sarkopeni arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ama sarkopenili RA hastalarında CRP yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni çalışmamıza alınan RA'lı hastaların DAS28 skoruna göre büyük bir bölümünün remisyon ve düşük aktiviteli olmaları olabilir. Ayrıca DAS28 hesaplamasında CRP, parametrelerden sadece bir tanesi olduğu için de bu tezatlığın olabileceğini düşünüyoruz.

Giles J ve arkadaşları 2007'de 189 RA'lı ve 189 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada vücut kompozisyonunu incelemişler ve sarkopeni sıklığını RA'lı grupta kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve sarkopeninin normal BMI'ye sahip RA'lı grupta daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir (67). Bizim yaptığımız çalışmada da sarkopeni RA'lı grupta kontrol grubuna göre daha fazlaydı ve sarkopeni BMI'ye göre normal ve fazla kilolu olan gruplarda obez olan gruba göre daha fazlaydı.

TNF- α in vitro koşullarda kas dokusunda atrofi oluşturur. RA hastalarının tedavisinde kullanılan TNF- α antikorları da sarkopeni için alternatif tedavi seçeneği olabilir (71). Metsios ve arkadaşlarının 20 RA'lı hastada yaptıkları çalışmada 12 hflık anti-TNF tedavi öncesi ve sonrası vücut kompozisyonu, ESR, CRP, DAS28 bakılmış tedavi ile hastalık aktivitesi önemli ölçüde düzelerken iskelet kas kitlesinde değişiklik olmadığını bulmuşlardır (72).

Giles J ve arkadaşlarına göre; DMARD ile tedavi edilen denekler anormal vücut kompozisyonu sergilemeye daha az eğilimlidirler. Bununla birlikte glukokortikoidler anormal vücut kompozisyonu ile ilişkili değildirler. RA'nın biriken etkisinin anormal vücut kompozisyonu ile ilişkisini düşündürse de bu etkiler hastalığın erken döneminde geliyor gibi görünmektedir çünkü erken dönemdeki RA'nın anormal vücut kompozisyonuna karşı koruyucu etkisi bulunamamıştır. Biyolojik ajanların antiinflamatuvar etkilerine bağlı olarak hipersitokineminin kastaki katabolik etkilerini azaltması beklenir (67).

Giles J ve arkadaşları bu kesitsel analizde biyolojik olsun olmasın tek başına DMARD ile tedavinin anormal vücut kompozisyonu riskinde azalma ile birlikte olduğunu bildirmişlerdir (67). Bizim çalışmamızda ise RA hastalarının ilaç kullanımı ve sarkopeni ilişkisine baktığımızda steroid, DMARD, biyolojik ajan kullanımıyla sarkopeni olma durumu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni ilaç kullanımını kesitsel olarak değerlendirmemiz olabilir.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışma RA hastalarında düşük SMI değerleri olduğunu ve RA'lı hastalarda artmış sarkopeni riski olduğunu göstermiştir. Sarkopeni riski, obez olan RA'lı hastalarda normal ve fazla kilolu RA'lı hastalara göre daha azdır. Sarkopeninin daha iyi anlaşılması, RA'nın sarkopenideki rolünün daha netleştirilmesi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Maini RN, Zvaifler NJ: Rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. Klippel JH, Dieppe PA (ed). Rheumatology. St Louis Mosby, 1994; 3:1, 1-4
- 2- Firestein GS: Clinical features of rheumatoid arthritis. Harris ED, Budd CR Firestein GS (ed), Kelley's Textbook of Rheumatology seventh (7th) edition Philadelphia 2005: 996-1042
- 3- GümüŖdiŖ G. Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. GümüŖdiŖ G, DoęanavŖargil E (eds). Klinik Romatoloji El Kitabı, Güven Matbaası, İzmir 2003; 209-227
- 4- Rolland Y. Sarcopenia: Its Assessment, Etiology, Pathogenesis, Consequences and Future Perspectives. The Journal of Nutrition, Health & Aging, 2008; 7(12): 433-450
- 5- Dr. Güler H. Geriatrik Hastalarda Kas İskelet Sistemi Hastalıklarına Yaklaşım. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp Rehabilitasyon Dergisi, 2005; 1:27, 16-21
- 6- Greenlund LJ, Nair KS. Sarcopenia-consequences mechanisms and potential therapies. Aging 2003; 124(3):287-99
- 7- Roubenoff R, Rall R. C. Rheumatoid Cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. Rheumatology 2004; 43:1219-1223
- 8- Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 2. GüneŖ Kitabevi Ltd. Ŗti, Ankara, 2000; 1549-1576
- 9- Akar S, Akkoç N. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Scı 2006; 2:1-6
- 10- Elliot JR, O'Dell J. Romatoid Artrit. Sterling G West MD. Çeviri ed: Ŗirinoęlu I. Romatolojinin Sırları. Nobel Tıp Kitabevleri 2005: 117-128
- 11- Fresko İ. Romatoid Artrit Etyoloji ve Patogenezi. Türkiye Klinikleri J Int Med Scı 2006; 2:7-11
- 12- Maini RN, Feldmann M: Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. In Maddison P, Isenberg D, Woo P, Glass D (eds). Oxford Textbook of Rheumatology, Oxford University Press 1998: 983-1004

- 13- Öncel S, Peker O, Goğuş F. Romatoid Artritte Etiyopatogenez, Klinik ve Laboratuvar Bulgular. Göksoy T (ed). Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yuce reklam/yayım/dağıtım a.ş. İstanbul, 2002;422-431,436-449
- 14- Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2002;16(5):707-22
- 15- Turkiewicz A, Moreland W: Romatoid Artrit. Romatizmal Hastalıklarda Klinik Tedavi (3. basım) 2. Baskı Çev. Ed. Dinç A.2007
- 16- Hamuryudan V. Romatoid Artrit. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıkları Sempozyum Dizisi 2007;5:9-86
- 17- John D Issacs, Larry W Moreland (eds). Romatoid artrit 1.Baskı, AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti. İstanbul, 2003
- 18- Paleolog ME, Miotla JM. Angiogenesis in arthritis: role in disease pathogenesis and as a potential therapeutic target. Review, Angiogenesis 1998/1999; 2: 295-307
- 19- Direskeneli H: Romatoid Artrit Etyopatogenezi. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık, Ankara 2002; 8-15
- 20- Richard N. Mitchell. İmmün Bozukluklar. Kumar, Robbins Temel Patoloji Türkçe 7. baskı. 2003;103-164
- 21- Harris ED. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In Textbook of Rheumatology. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (ed) 4th ed. Philadelphia, 1993. 874-911
- 22- American College of Rheumatology Ad Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 713-22
- 23- Hamuryudan V. Romatoid Artrit: Klinik Bulgular. Türkiye Klinikleri J Immunology-Rheumatology 2001;1:4-7
- 24- Hatemi G,Yazıcı H. Romatoid Artrit Kliniği. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; 2: 12-17
- 25- Edward D, Harris J. Clinical features of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). Kelley’s Textbook of Rheumatology, 6th ed Philadelphia, W.B.Saunders 2001:970-987

- 26- Hilliquin P, Menkes CJ. Rheumatoid Arthritis: Evaluation and Management-Early and Established Disease. In: Rheumatology. Klippel JH, Dieppe PA (Eds) Mosby, London 1994;3.13;1- 14
- 27- Yalçın P: Romatoid Artritin Klinik Özellikleri. Harris ED, Budd CR, Firestein GS çeviri editörü: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7. baskı. Ankara Güneş Kitabevi 2006;66:1043-1078
- 28- Wu CC, Yu HC. Rare Extra-articular Manifestation of Rheumatoid Arthritis: Scleromalacia Perforans. [Kaohsiung J Med Sci](#). 2005;21(5):233-5
- 29- Bacon PA. Extra-Articular Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, eds. Arthritis and Allied Conditions. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993: 811-840
- 30- Baird G, Foster H, Hosker H, Griffiths I. Prognostic significance of paraproteinaemia in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*.1991;50(5):290-4
- 31- Odell JR. Rheumatoid Arthritis: Clinical picture. Koopman WJ (ed) Arthritis and Allied Conditions rheumatology 14 edition, Philadelphia 2001;58:1153-1186
- 32- Arnett FC, Edwothy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS. The American Rheumatism Association 1987 criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324
- 33- Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In S Ruddy et al.(eds). Kelley's Textbook of Rheumatology, 6th ed Philadelphia, W.B. Saunders 2001;921-1000
- 34- Kaşifoğlu T, Korkmaz C. Romatoid Artrit Tanı ve Ayırıcı Tanısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:35-40
- 35- Keser G. Romatoid Artitte Laboratuvar Testleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;7:31-34
- 36- Rindflisch J A, Muller D. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician* 2005;72:1037-47, 1049-50
- 37- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346

- 38- Borst S. E. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *British Geriatrics Society Age and Ageing* 2004; 33: 548–555
- 39- Pahor M, Manini T, Cesari M. Sarcopenia: Clinical Evaluation, Biological Markers and Other Evaluation Tools. *J Nutr Health Aging*. 2009 Aug;13(8):724-8
40. Landi, F. et al. Body mass index and mortality among older people living in the community. *J Am Geriatr Soc*, 1999. 47(9): p. 1072-6
- 41- Hughes, V.A. et al. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr*, 2002. 76(2): p. 473-81
- 42- Oswaldo R. Sarcopenia in rheumatoid cachexia: definition, mechanisms, clinical consequences and potential therapies. *Bras J Rheumatol* 2009;49(3):288-301
- 43- Yaman H. Yaşlılarda Sporun Fizyolojik Fonksiyon Kaybına Etkisi. *Türk Geriatri Dergisi*. *Geriatri* 6 (4): 142-146,2003
- 44- Özgirgin N. Sarkopeni. 20. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi Konferans Metinleri. Turgut Yayıncılık İstanbul, 2005:46-47
- 45- Beğler T. Kırılgan Yaşlı. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2006;52(Özel Ek A):A18-A22
- 46- Durmuş D, Cantürk F. Yaşlanma ile Kastaki Değişimler, Beslenme ve Egzersiz. *Türk Geriatri Dergisi* 2005; 8 (1): 37-43
- 47- Roth SM, Ferrell RF Strength Training For The Prevention And Treatment Of Sarcopenia. Published in *Journal of Nutritional Health & Aging* 2000;4(3):143-55
- 48- Abellan Van Kan G. Epidemiology and Consequences of Sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*:2009;13(8):708-712
- 49- Lee RC, Wang ZM, Heymsfield SB. Skeletal muscle mass and aging: regional and whole-body measurement methods. *Can J Appl Physiol*. 2001 Feb;26(1):102-22
- 50- Roubenoff R. Sarcopenia and its implications for the elderly *European Journal of Clinical Nutrition* (2000) 54, Suppl 3, S40-S47
- 51- Baseado em Walsmith J, Roubenoff R. *Inter J Card* 2002;85:89-99
- 52- Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004;159:413–21

- 53- Garrouste-Orgeas M. Body mass index an additional prognostic factor in ICU patients. *Intensive Care Med* 2004; 30;437–443
- 54- Saka B, Özkulluk H. İç Hastalıkları polikliniğine başvuran yaşlı hastalarda nütrisyonel durumun değerlendirilmesi ve malnütrisyonun diğer geriatrik sendromlarla ilişkisi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2008; 50: 151-157
- 55- American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines (Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update). *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(2):328-346
- 56- Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B et al. Rheumatoid Cachexia: Cytokine-driven Hypermetabolism Accompanying Reduced Body Cell Mass in Chronic Inflammation. *J Clin Invest* 1994;93:2379-86
- 57- Schwartz, R.S. Sarcopenia and physical performance in old age: introduction. *Muscle Nerve* 1997;5;10-2
- 58- American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sport Exerc* 1998;30(6):992-1008
- 59- Grabiner MD, Enoka RM. Changes in movement capabilities with aging. In: Holloszy JO, ed. *Exercise and sport sciences reviews*, Vol 23. Baltimore: Williams and Wilkins. 1995;65-104
- 60- Evans W. Functional and metabolic consequences of sarcopenia. *J Nutr* 1997;127:998- 1003
- 61- Hughes, V.A et al., Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr*, 2002. 76(2): 473-81
- 62- Girasole G et al. Oestrogens prevent the increase of human serum soluble interleukin-6 receptor induced by ovariectomy in vivo and decrease its release in human osteoblastic cells in vitro. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. 51(6):801-7
- 63- Roubenoff R et al. Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1998. 53(1):20-6
- 64- Roubenoff, R. and V.A. Hughes, Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2000. 55(12):716-24

- 65-Visser M et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2002. 57(5):326-32
- 66- Schaap L.A et al. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med*, 2006. 119(6):526;9-17
- 67- Giles J. T. Abnormal Body Composition Phenotypes in Older Rheumatoid Arthritis Patients: Association With Disease Characteristics and Pharmacotherapies. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) American College of Rheumatology* 2008;59(6):807–815
- 68- Cesari M et al. Sarcopenia, obesity, and inflammation--results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr*, 2005;82(2):428-34
- 69- Munro R, Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response *Ann Rheum Dis* 1997;56:326-329
- 70- Westhovens R. Body Composition in Rheumatoid Arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1997;36:444-448
- 71-Calabrese, L.H. N. Zein, and D. Vassilopoulos, Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis*, 2004;63(2):ii18-ii24
- 72-[Metsios GS](#). Blockade of tumour necrosis factor-alpha in rheumatoid arthritis: effects on components of rheumatoid cachexia. [Rheumatology \(Oxford\)](#). 2007 Dec;46(12):1824-7