



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ KADINLARDA
SARKOPENİ SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selim ÇATAL

Antalya, 2019



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ KADINLARDA
SARKOPENİ SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selim ÇATAL

TEZ DANIŞMANI:

Doç. Dr. Ahmet Hakan NUR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2019

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimi okuyanlara, hele bir de merak edip teşekkür yazımı okuyanlara özellikle teşekkür ederim.

Anabilim Dalı Başkanlığı boyunca her daim yanımda olan, desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof Dr. Cahit KAÇAR'a ve Prof. Dr. Sibel ÇUBUKÇU FIRAT'a, tez sürecinde verdiği desteklerden dolayı tez hocam Doç. Dr. A. Hakan NUR'a, teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimime sonsuz desteklerinden dolayı sayın hocalarım Prof. Dr. Tiraje TUNCER, Prof. Dr. Bülent BÜTÜN, Prof. Dr. Nilüfer BALCI, Prof. Dr. Nehir SAMANCI KARAMAN ve Prof. Dr İlhan SEZER'e teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel çalışmalarındaki desteğinden dolayı değerli arkadaşım Dr. Kevser UZ'a teşekkür ederim.

İlkokuldan bugüne bilgi havuzumun yavaş yavaş okyanus olmasına vesile olan tüm öğretmenlerime, birlikte görev yaptığım tüm meslektaşlarıma ve “Ege'den Akdeniz'e” yanımdan eksik olmayan dostlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatımın her aşamasında bana mutluluk, güç ve güven veren anneme, babama ve kardeşlerime; artık hayatımın her aşaması haline gelen eşim Fatma ÖVÜÇ ÇATAL'a şükranlarımı sunuyorum.

Son olarak en büyük kılavuzum Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e teşekkürü borç bilir ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Romatoid Artrit.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.3. Patogenez.....	6
2.1.4. Klinik Bulgular.....	7
2.1.5. Laboratuvar Bulguları.....	15
2.1.6. Görüntüleme.....	17
2.1.7. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri.....	18
2.1.8. Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri.....	21
2.1.9. Romatoid Artritin Progresyonu.....	22
2.1.10. Tedavi	22
2.2. Sarkopeni.....	27
2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....	27
2.2.2. Etiyoloji.....	28
2.2.3. Patogenez	29
2.2.4. Tanı.....	32
2.2.5. Tedavi	35
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	39
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇLAR.....	55
7. ÖZET.....	56
8. ABSTRACT.....	57
9. KAYNAKLAR.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE inh.	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACPA	Anti Sitrülinlenmiş Peptid/Protein Antikorları
ACR	American College of Rheumatology
Anti-CCP	Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptid
Anti-TNF	TNF inhibitörleri
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
ASM	Appendiküler İskelet Kası Kütlesi
BIA	Biyo-İmpedans Analiz
BMI	Beden Kitle İndeksi
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CRP	C-Reaktif Protein
csDMARD	Konvansiyonel sentetik DMARD
DAS28	Disease Activity Score 28
DIF	Distal İnterfalangeal
DMARD	Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
DXA	Çift Enerjili X-ışını Absorpsiyometrisi
EAA	Esansiyel Aminoasit
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	European League Against Rheumatism
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia in Older People
HAQ	Sağlık Değerlendirme Anketi
HCQ	Hidroksiklorokin
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
Ig	İmmunglobulin
IL	İnterlökin
IPAQ	Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi
KMK	Karpometakarpal
LEF	Leflunomid
mCKİ	Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi
MKF	Metakarpofalangeal

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTF	Metatarsofalangeal
MTX	Metotreksat
OE	Ortak Epitop
PIF	Proksimal İnterfalangeal
RA	Romatoid Artrit
RAPID3	Routine Assessment of Patient Index Data 3
RF	Romatoid Faktör
RTX	Rituksimab
SDAI	Simplified Disease Activity Index
SLZ	Sülfasalazin
SMI	İskelet Kas Kütle İndeksi
SPPB	Kısa Fiziksel Performans Bataryası
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
USG	Ultrasonografi
VAS	Vizüel Analog Skala

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1.1 1987 ACR RA Sınıflandırma Kriterleri	19
2.1.2 ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri	20
2.2.1 Sarkopeninin Kategorileri	28
2.2.2 Sarkopeni Tanı Kriterleri	32
2.2.3 Sarkopeni Evreleri	33
2.2.4 İskelet Kas Kütlesinin Değerlendirme Yöntemleri	34
4.1 Hastaların Özellikleri	43
4.2 Hastaların Özellikleri 2	44
4.3 Hastaların Demografik Verileri, Özgeçmiş Özellikleri	45
4.4 Hastaların RA için Kullandığı İlaçlar	46
4.5 Hastalık Özellikleri	47
4.6 Hastaların Fiziksel Durum, Fonksiyon ve Aktivite Düzeyleri	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.2.1	İnflamasyon ilişkili Kas Kaybı ve Disabilite	30
2.2.2	RA'nın Metabolik Sonuçları	31
4.1	BMI Kategorilerine Göre Sarkopeni Dağılımı	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) nedeni tam olarak bilinmeyen kronik, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. RA'lı hastalarda eklem ağrısı ve şişliği, zaman içinde meydana gelen eklem hasarı ve deformiteler fonksiyonel kısıtlırlık ve sakatlık nedenidir (1). RA'da mortalite oranları genel popülasyona göre yüksek olup kronik inflamasyonun vasküler endotele etkisi, lipid metabolizmasındaki regülasyon bozukluğu ve bunların neticesinde kardiovasküler hastalıklarda artış bunun nedeni olarak gösterilmektedir (2,3).

Beden kompozisyonundaki değişimlerin morbidite ve mortaliteye etkisi olduğu düşünülmektedir. Genel olarak yaşlanmayla birlikte ağırlıklı olarak kas kütlesi olmak üzere yağ dışı kütlede azalma, dolayısıyla kas gücü ve enduransta azalmayla birlikte mobilizasyon ve günlük aktivitelerde kısıtlanma gözlenmektedir. Birçok çalışmada 3. ve 7. dekat arasında, özellikle 50 yaşından sonra hızlanan kas kütlesinde %40 oranında azalma olduğu bildirilmiştir. Düşük kas kütlesi ile beraber kas gücü ve fiziksel fonksiyondaki azalma sarkopeni olarak adlandırılır. Sarkopeni genel olarak yaşlılarda görülse de genç erişkinlerde de gözlenebilir. Yaşa bağlı sarkopeni primer, komorbid hastalıklara eşlik eden sarkopeni ise sekonder olarak kabul edilir (4). Kas kütlesinde azalma ve yağ kütlesinde artma insülin rezistansında artma, diyabet, hipertansiyon gibi negatif metabolik etkiler oluşturmaktadır (5).

RA hastalığının seyrinde takip esnasında üzerinde az durulan konulardan bir tanesi beden kompozisyonunda meydana gelen değişimdir. RA; ciddi kalp ve böbrek yetmezliği, maligniteler yanında kas kütlesinde azalma yapan önemli hastalıklardan bir tanesidir (6,7). Kronik enflamasyon; fiziksel inaktivite ve kötü diyet ile birlikte bu hastalarda kas kütlesi azalmasında önemli nedenlerden bir tanesidir. RA patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin kas kütlesi azalmasında rol oynadığı düşünülmektedir (8).

RA kadınlarda daha sık görülmektedir. Beden kompozisyonu ve yaşla birlikte değişimi kadınlarda erkeklere göre daha farklı olmaktadır. Bununla birlikte RA'lı kadınlarda sarkopeni sıklığı ve ilişkili faktörleri araştıran çalışma sayısı az olup, hasta sayısı ve araştırılan ilişkili faktörler kısıtlıdır (9). Bu

Çalışmada RA tanısı ile takip edilmekte olan kadın hastalarda sarkopeni oranlarının tespit edilmesi ve buna etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmaktadır. RA tanısı ile takip edilmekte olan kadın hastalarda sarkopeni oranı ve buna etki eden faktörlerin saptanması, sağlıklı beden kompozisyonu için tedavi stratejilerinin ve rehabilitasyon programlarının geliştirilmesine ve beden kompozisyonu değişimi ile ilişkili morbidite ve mortalite azalmasına ve disabilitenin engellenmesine yardımcı olacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Romatoid artrit farklı klinik fenotiplerde ortaya çıkabilen, eklemlerin kronik inflamasyonu ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Bazı hastalarda ciddi eklem inflamasyonu ve erken eklem hasarı görülürken, bazı hastalarda hafif bir klinik tablo gözlemlenebilir. Diğer taraftan aynı semptom ve bulguları olan hastalarda farklı immünolojik ve moleküler anormallikler izlenebilir (1,10). Romatoid artrit artikuler bir hastalık olarak tanımlansa da, diğer doku ve organları da etkileyebilen, özellikle kardiyovasküler risk artışına neden olarak yaşam süresini kısaltan sistemik bir hastalıktır (11).

RA tüm dünyada görülen bir hastalık olup, prevalansı yetişkinlerde ortalama % 0.5 – 1 arasındadır (12). Bu oran bazı toplumlarda önemli değişiklikler gösterebilmektedir. Pima Kızılderilileri (% 5,3) ve Chippewa Kızılderilileri (% 6,8) en yüksek prevalansa sahipken, Çin ve Japonya'da (% 0,2 - % 0,3) daha düşük oranlarda görülmektedir; bu da genetik faktörlerin RA etyopatogenezinde önemli olduğunu düşündürmektedir (13). Yapılan çalışmalarda ülkemizdeki RA prevalansı %0.56, Antalya'da ise %0.38 olarak bulunmuştur (14,15).

Hastalık başlangıcı herhangi bir yaşta olabilmekle birlikte tanı anında hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır (16). Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Yaş arttıkça cinsiyet farkı azalır. Geç başlangıçlı romatoid artritte kadın/erkek oranı 1.4 / 1 dir (12,17).

2.1.2. Etiyoloji

Uzun yıllardır yapılan çalışmalara rağmen romatoid artrit etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak birçok olası faktör tanımlanmıştır.

Otoimmün hastalıklar grubunda ele alınan RA genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile geliştiği düşünülen bir hastalıktır (18). Genetik olarak yatkın konakçılarda birden fazla faktörün poliartriküler sinoviti tetiklediği ve sonrasında sürecin kendi kendini idame ettirdiği düşünülmektedir (19).

Genetik Duyarlılık

RA gelişme riskinde, hastalığın şiddeti ve progresyonunda genetik faktörlerin rolü açıktır. İkiz ve aile çalışmaları genetik duyarlılık açısından ilk kanıtları ortaya koymuştur (20,21). Genel popülasyonun RA gelişme riski olan %1 ile karşılaştırıldığında monozigot ikizlerde bu oran %12-15'dir. Dizigotik ikizlerde ve birinci derece akrabalarında ise risk 3-6 kat artmıştır (22). Bu konkordans oranlarına bakılarak genetik duyarlılığın genel popülasyondaki duyarlılık farklılığının %60'ından sorumlu olduğuna işaret edilmektedir. Bu da RA oluşumunda genetik faktörlerin önemini vurgulamaktadır (23).

Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi genetik araştırmaların çoğunluğu 6 kromozomda yer alan insan lökosit antijen (HLA) bölgesindeki genler üzerinde yapılmıştır. İlk defa 1978 yılında RA ile HLA antijenleri arasında bir ilişki olduğu açıklanmıştır (1). En önemli bağlantı klas II loküsteki HLA-DRB1 bölgesindedir. RA ile en kuvvetli bağlantı ise DR4 alt grup alellerinde saptanmıştır. RA hastalarının %70'inde HLA-DR4 pozitif saptanmıştır, kontrol grubunda bu oran %28'dir. HLA DR2, -DR3, -DR7'nin ve hatta DR4'ün bazı alt gruplarının hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (24).

1987'de Gregersen ve arkadaşları, RA ilişkili bu alellerin, HLA-DRB1 zincirinin 3. değişken bölgesindeki beş aminoasidin anahtar sıralamasında benzerlik gösterdiğini belirtmişlerdir. 70-74. Aminoasitlerinin yer aldığı bu bölge ortak epitop (OE) olarak adlandırılır (25). Ortak epitop aminoasitleri; Glutamin, Lösin, Arginin, Alanin, Alanin(QKRAA) yüksek risk epitopu olarak tanımlanır ve düşük risk epitopu taşıyan olgulara göre hastalık şiddeti 20 kat daha fazladır. OE varlığı hastalık riskini arttırdığı gibi, şiddetini de arttırmaktadır (26).

RA da etkisi gösterilen diğer genler Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22 (PTPN22), Peptidilarginin Deaminaz Tip 4 (PADI4), Sinyal Transdüseri ve Transkripsiyon Aktivatörü 4 (STAT4) ve Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Antijen

4 (CTLA4) d r. Bütün genomu kapsayan yeni çalışmalar genetik duyarlılığa neden olan 100 den fazla genetik varyasyon tanımlamıştır (22).

Çevresel Faktörler

Sigara: RA gelişiminde en önemli risk faktörlerinden biri sigara kullanımıdır. İlişki en belirgin olarak ağır içicilerde ve seropozitif hastalarda gözükmektedir (27,28). Toplum tabanlı bir çalışmada sigaranın bırakılmasıyla bu riskin azaldığı gösterilmiştir (27). Bu ilişki sigara içenlerde sitrulinize olmuş proteinlerin artmasıyla bağlantılıdır (29). Gen ve  evre etkileşimleri incelendiğinde de HLA-DRB1/Ortak Epitop ile sigara dumanına maruz kalma arasında bir ilişki göze çarpmaktadır (30).

Enfeksiyonlar: RA oluşumunda enfeksiyöz ajanların rolü olduğu d ş n lm ş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Spesifik olmayan bakteriyel ürünler ve virüsler otoimmün yanıtın aktive olmasına neden olarak genetik olarak duyarlı bir konakçıda RA gelişimine yol açabilir. Bazı enfeksiyöz ajanlar etyolojide suçlansa da vakaların kayda değer bir kısmını a ıklayabildiğine dair epidemiyolojik kanıt yoktur (31,32). Son yıllarda RA ile periodontal enfeksiyon arasında bir ilişki tanımlanmıştır. Özellikle periodontopatik bir bakteri olan Porphyromonas gingivalisin peptidleri sitrulinize eden peptidilarginin deaminaz enzimine sahip olduğu gösterilmiştir (33).

Cinsiyet Ve Hormonal Faktörler

RA kadınlarda daha sık görülen bir hastalıktır. Postmenapozal dönemde cinsiyet farklılığının azalması, hastalık bulgularının gebelikte azalması, doğumu takiben ise tekrar alevlenmesi patogeneizde hormonal faktörlerin rol oynadığını düşündürtmektedir (34). RA'lı gebe hastaların büyük bir kısmında birinci veya ikinci trimesterde başlayan düzelme görülür, fakat bunların %90 ında doğumdan haftalar veya aylar sonra romatoid faktör (RF) titrelerinin artışıyla birlikte hastalık tekrar alevlenir (35). Östrojen immunstimulan, androjenler ise immunsupresor etkilidir. RA'da androjen düzeyinin düşük olması da patogeneizdeki olası mekanizmalardan biri olabilir (17).

Sosyoekonomik Durum ve Meslek

Sosyoekonomik durum ile romatoid artrit ilişkisi hakkındaki veriler değişkendir. Birçok çalışmada kötü sosyoekonomik koşulların daha kötü hastalık sonuçlarına yol açtığı gösterilmesine karşın, hastalığa yatkınlık üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar kısıtlıdır (36). Bir Finlandiya kohortunda RF pozitif RA hastalarında düşük eğitim düzeyi ve sosyoekonomik statünün hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). Yine İsveçte yapılan bir çalışmada üniversite diploması olmayanlarda, üniversite diploması olanlara göre hastalık riski % 40 daha fazla olduğu gösterilmiştir (38). Silika ve asbest maruziyeti olan, organik çözücülerin kullanıldığı mesleklerde hastalık riskinin arttığını gösteren veriler mevcuttur (39)

2.1.3. Patogenez

RA'daki inflamasyonun patogenetik mekanizması immün sistemin self-toleransının kırılmasıdır ve hem hücresel hem de humoral immünite rol oynamaktadır. Romatoid artrit başlangıcında ve devamlılığında monositler/makrofajların aktive olmasının yanı sıra CD4(+) T lenfositleri ve B lenfositleri de olaya katılır (40).

RA da antijeni tanıyan hücreler CD4(+) T hücreleridir ve inflamatuvar sitokinleri salgırlar. Buna karşın koruyucu Th2 hücre fonksiyonları yetersizdir. Aktif RA'da sinovyumda CD4(+)/CD8(+) T hücre oranı 4/1-14/1 şeklindedir. B hücreleri plazma hücrelerine dönüşerek otoantikörleri oluştururlar. Bu hücreler tarafından oluşturulan RF ve anti-siklik sitrülünlenmiş peptid (anti-CCP) tanıya yardımcı iki önemli otoantikördür. Aynı zamanda T hücreleri aktive eden antijeni sunan hücrelerdir ve patojenik yanıtı uyandırır. Bu fonksiyonda en önemli sitokin interlökin-6 (IL-6)'dır (T hücre kostimulasyonu) (1,41).

Nötrofiller romatoid sinovya az olmasında rağmen, sinovyal sıvıda bol bulunurlar ve aktif dönemde serbest oksijen radikali salgırlar. Sinovyal makrofajlar hastalığın erken evresinde antijen sunan hücreler olarak rol oynarlar ve diğer inflamatuvar hücreleri aktive ederler. Matriks yıkım enzimlerinin

salgılanmasını arttırır ve angiogenezde rol alırlar. Son yıllarda RA patogenezinde oldukça aktif rol oynadıkları anlaşılan diğer bir hücre grubu da sinovyal fibroblastlardır. Sinovyal makrofajların aktivasyonunda ve hücreyel farklılaşmasında önemli rol oynarlar (1, 41).

Romatoid artritte majör pro-inflamatuar sitokinler IL-1 ve Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)’dır. Bu sitokinlerin salgılanması kemik ve kıkırdakta çoklu zararlı etkilere sahiptir. İnflamatuar sitokinler lokal etkilidir ama akut faz reaktanlarının üretimi, kronik hastalık anemisi, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar gibi durumlarda sistemik etkileri de olabilir (42,43).

Tüm bu süreçler RA’da patolojik ve klinik bulgulara neden olmaktadır. RA’da, sinoviyal subintimal tabakada görece az olan hücre sayısı, inflamatuvar hücrelerin göçüyle artar. Angiogenezis ve devamında sinoviyal membranda ödem meydana gelir. Sinoviyal hiperplazi hızlanır ve bu durum doku iskemisine yol açar. Lokal invazif, katabolik bir doku oluşur. Oluşan bu hiperplastik granülasyon dokusuna ‘‘pannus’’ adı verilir. Pannus kıkırdağa, subkondral kemiğe ve tendon kılıflarına yavaş yavaş saldıran bir granülasyon dokusudur. Bu dokunun lokal yıkım ürünlerini (matriks metalloproteinazlar, prostaglandinler) ve sitokinleri eksprese ederek kemik erozyonlarına ve kıkırdak yıkımına neden olduğuna inanılmaktadır. Bu yıkımda başlıca osteoklastların aktivasyonu ve fibroblastlar rol oynamaktadır. Sonuç olarak eklemde öncelikle fibröz, sonrasında ise ossöz bir ankiloz oluşmaktadır (1,47).

2.1.4. Klinik Bulgular

Romatoid artrit, özellikle el ve ayaklardaki küçük eklemleri etkileyen inflamatuvar poliartrit ve ciddi sakatlıklara yol açabilecek destrüksiyonlarla karakterize, sıklıkla orta yaşlı kadınlarda görülen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Bazı olgularda hastalık hafif bir yeti yitimi ile seyrederken, bazı olgularda agresif ve eklem hasarı oluşturacak şiddette gelişebilir (1,48).

Genel olarak haftalar veya aylar içinde yavaş, sinsli bir şekilde başlayan bir poliartrit olarak karşımıza çıksa da, akut monoartikuler veya oligoartikuler başlangıç görülebilir. Eklemde oluşan ödem ve inflamasyona bağlı gelişen ve bir

saatten uzun süren sabah tutukluğu önemli bir bulgudur. Eklem tutulumunun öncesinde halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, yaygın güçsüzlük veya yaygın kas-iskelet ağrıları gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir (1).

Eklem Tutulumu

RA tüm sinovyal eklemleri etkileyebilir ve hastalık çoğunlukla metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemlerde başlar. Sonrasında el bilekleri, dizler, dirsekler, ayak bilekleri ve kalçalar tutulur. Daha az sıklıkla temporomandibüler, sternoklaviküler ve krikoaritenoid eklemler tutulumu da olabilir. Boyun (özellikle de C1-C2 eklemi) dışında omurga tutulumu beklenmez (49). Torakolomber omurga, sakroiliak eklem ve elin distal interfalangeal (DIF) eklemlerinin tutulumu RA'da çok nadirdir (50).

Fizik muayenede ağrı, şişlik, ısı artışı ve işlev kaybı vardır, ancak inflamasyonun diğer belirtisi olan kızarıklık görülmez. Kızarıklık varsa septik artit ya da gut artritinden şüphelenilmelidir. Eklem çevresinde yumuşak doku şişlikleri olabilir (tenosinovit, bursit). Çevre kaslarda zayıflık, atrofi ve tendonlarda gevşemeler meydana gelir. Kas zayıflığına bağlı agonist-antagonist dengesinin bozulması ve ligamanların gevşemesi eklem stabilitesini bozar ve subluksasyonlar gelişebilir (1,51)

El: MKF'ler ve PIF'ler hemen daima tutulur. En sık 2. ve 3. parmaklar etkilenir. PIF eklemlerde simetrik füziform şişlik ve buna eşlik eden MKF eklemlerde şişlik RA'nın tipik tutulum biçimidir. MKF eklemleri tutulduğunda, hasta ellerini yumruk yaptığında, şişlik nedeniye dorsaldeki iki MKF eklemi arasındaki çukurluk kaybolur (52).

Hastalığın geç dönemlerinde el parmak eklemlerinde geri dönüşümsüz hasara bağlı olarak “kuğu boynu” veya “düğme iliği” deformiteleri veya MKF eklemlerde subluksasyon ve ulnar deviasyon karakteristiktir. Ulnar deviasyonu kompanse etmek için bilekte radial deviasyon gerçekleşir. Kuğu boynu deformitesinde PIF ekleminde hiperekstansiyon, DIF ekleminde hiperfleksiyon vardır. Düğme iliği deformitesinde tam tersine PIF ekleminde hiperfleksiyon, DIF ekleminde hiperekstansiyon mevcuttur. Her iki deformite de başlangıçta elle

düzeltilerir iken, süreç ilerledikçe ve tendonlar kısalдықça eklemlerde kalıcı kontraktürler gelişir. El başparmağında da bazı deformiteler gelişebilir. En sık karşılaşılan başparmak interfalangeal eklemdede hiperekstansiyondur. Bunun sonucu olarak, kavrama gücünün kaybına bağılı olarak önemli derecede fonksiyonel kayıp oluşur (52,53). DİF eklemlerin tutulumu beklenmez; bunun kesin nedeni bilinmemekle birlikte, DİF eklemlerde MKF ve PIF eklemlere göre daha az sinovyal doku olması ile açıklanır (54).

Romatoid artritte özellikle el parmak tendonları da etkilenir. Fleksör tenosinovite bağılı tetik parmak ve karpal tünel sendromu görülebilir. Ekstansör tenosinovitte tendon kılıfındaki şişlik, tipik olarak tübüler şekildedir ve el bileğinin hemen distalinde sonlanır. Uzun süre devam eden tenosinovit 4. ve 5. parmak ekstansör tendonlarında ruptür ile sonuçlanabilir (55).

Ellerde görülen en ciddi deformite rezorbtif artropatidir. Kemikte şiddetli rezorbsiyonun görüldüğü bu durum, parmak boylarının kısalması ve ciltte pililenmeler ile karakterizedir(akordeon parmak) (1).

El Bilek: Bileklerde neredeyse her zaman simetrik tutulum vardır. Ulnar stiloid çıkıntıda şişlik ve hassasiyet erken tutulumu belirler. Sürecin ilerlemesi ve radioulnar ligamanın gevşemesiyle, el bileği dorsalinden basıldığında ulnar stiloidin aşağı yukarı hareket ettiğı hissedilebilir, buna piyano tuşu işareti adı verilir. İnterkarpal ligamanların tutulumuyla karpal kollaps oluşur. Sinovit fibrozisi hızlandırarak kemiklerin ankilozuna neden olur (1). RA'da el bileği eklemlerinin tutulumunun uzun dönemde radyolojik olarak izlendiğı çalışmalarda eklem hasarının ilk üç yılda, özellikle de ilk yıl içinde geliştiğini, daha sonra hastalık progresyonunun yavaşladığını göstermişlerdir (56).

Dirsek: Dirsek tutulumunun en erken bulgusu ekstansiyon kısıtlılığıdır. Lateral epikondil ile olekranon çıkıntı arasından sinovit palpe edilebilir. Olekranon bursanın şişliğı daha şiddetli hastalık durumlarında olur ve çift taraflı olma eğilimindedir (52). Proksimal ulnanın ekstansör yüzü ve olekranon romatoid nodüllerin en sık görüldüğü yerlerdendir (56).

Omuz: Genellikle ilerleyici hastalıkta karşımıza çıkar. Akromioklaviküler ve glenohumeral eklemlerde ve daha az olarak sternoklaviküler eklemdede tutulum olur. Glenohumeral eklemdede gözle görülebilecek kadar fazla miktarda efüzyon

olağan değildir, fakat geliştiğinde “omuz yastıkçığı” işareti olarak bulgu verir (52).

Aksiyel tutulum: RA’da omurga tutuluşu nadirdir ve genelde üst servikal bölgeyle sınırlıdır. Servikal omurların tutulumu ciddi komplikasyonlara yol açması sebebiyle ihmal edilmemesi gereken bir durumdur. Atlantoaksiyal bileşke en sık tutulan kısımdır. Eksen kemiğinin transvers ligamanı, odontoid çıkıntının arka kısmını sararak, C1’in C2 üzerinden geriye doğru kaymasını önler. Erozyon oluşumu ve ligaman hasarına bağlı olarak sublüksasyon gelişebilir. Atlantoaksiyal sublüksasyon, aksisin odontoid çıkıntı ile atlasın arkusu arasındaki normalde 3 mm’i geçmeyen boşluğun genişlemesidir. C1-C2 seviyesinde 10 mm’den fazla genişleme varsa omurilik basısı riski yüksektir. Subaksiyel sublüksasyon terimi ise C1-2 düzeyinin altında bir vertebranın diğeri üzerinde unstabil hareketini ifade eder. Servikal vertebra dislokasyonu; paresteziden tetraplejiye kadar oldukça değişken klinik bulgular oluşturabilir (1,57).

Kalça eklemi: Sinovit ve sinovyal efüzyon dışında, ilerleyici hastalık aktivitesine bağlı sekonder kalça artrozu gelişebilir. Kalça tutulumu genellikle hastalığın ilerleyen evrelerinde görülür (1).

Diz: RA’da diz tutulumu sıktır, erken dönemde ilk tutulan eklemlerden biri olarak da karşımıza çıkabilir. RA’lı olgularda diz tutulduğunda her iki kompartmanda etkilenirken osteoartrozda diz tutulumunda sadece medial bölümün tutulması dikkat çekici ve ayırt edici bir özelliktir. Geç dönemde quadriceps kas atrofisi ve dizde fleksiyon kontraktürü görülebilir. (52,58)

Dizde sıkça görülen bir diğer patoloji de popliteal fossada palpe edilebilen baker kistidir. Baker kisti dizde efüzyona neden olan tüm hastalıklarda görülebilir ve rüptüre olduğunda bacakta şişlik ve kızarıklığa neden olarak tromboflebit ile karışabilmesi nedeniyle önemlidir (59).

Ayak bileği - ayak: Ayak eklemlerin tutulumu el eklemleri kadar sıktır. Tibiotalar eklem, subtalar ve metatarsal eklemler kadar sık tutulumu uğramaz. Bilek eklemleri oldukça stabil olduklarından genellikle büyük bir sakatlık oluşturmaz. Özellikle ayak ön kısmı(forefoot), RA’da ön planda ve erken dönemde tutulan bir bölgedir (1,52). MTF eklem palpasyonu ve MTF kavsinin sıkılmasıyla ağrı oluşur. Metatars başlarının plantara sublüksasyonu sonucu PIF

eklemlerde tetik parmak oluşur. Tersine PIF eklemler dorsal yönde protrüze olurlarsa çekiç parmak deformitesi gelişir. Halluks valgus deformitesi sıktır. RA'da ayak ağrıların nedenlerinden biri de ayak deformiteleri sonucu subkutanöz dokuda nasırlaşma ve cilt ülserasyonları gelişmesidir (1,60)

Eklemler Dışı Bulgular

RA'da ekstraartiküler tutulum artan mortalite ile ilişkilidir. Ekstraartiküler bulguları olmayan hastaların yaşam süreleri genel popülasyonla benzerdir (61). RA olgularının yaklaşık %40'ında hastalığın herhangi bir döneminde eklem dışı bulgular görülebilir. Hastalığın süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak ekstraartiküler bulgular gelişir (62). Sigara içimi, RF pozitifliği ve HLA-DR B1*04 geni eklem dışı bulguların habercisidir (63).

Romatolojik nodüller: RA'da en sık görülen eklem dışı bulgu romatoid nodüllerdir ve hastaların yaklaşık olarak %20-35'inde görülür (64). Genellikle daha ağır hastalığı olanlarda ve RF pozitif hastalarda, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan, seronegatif olgularda nadiren görülen subkutan nodüllerdir. Hastalığın ilk bir yılı içinde çıkması olağan değildir, erken hastalıkta ortaya çıkan nodüller ilerleyen süreçte çok daha ağır eklem dışı tutulumun habercisi olabilir (52,65).

Histolojik olarak romatoid nodülün merkezinde küçük damar vaskülitine sekonder fibrinoid nekroz ve fibroblast proliferasyonu mevcuttur. Genellikle serttir ve sıklıkla alttaki periosta yapışık. Romatoid nodüller özellikle bacak ve kronik mekanik sürtünme yaşanan yerlerde ortaya çıkar. En sık dirsek eklemi ekstansör yüzünde görülmekle birlikte el parmaklarının ekstansör yüzlerinde, ayak başparmağında, topukta, aşil tendonunda, iskiyal ve sakral lokalizasyonda ve oksipital bölgede de görülebilir (64,66).

Romatoid nodüller bazen metotreksat(MTX) tedavisi sırasında paradoksal olarak ortaya çıkabilir ve buna MTX nodülozis adı verilir. Bu tabloda MTX tedavisi ile RA klinik aktivitesi gerilerken, romatoid nodüller ortaya çıkabilir veya artabilir. MTX kesilmesiyle birlikte geriler. (52,62)

Hematolojik tutulum: Romatoid artrit inflamasyona sekonder normokrom normositer anemi beklenir ve aneminin düzeyi hastalık aktivitesini yansıtır. Tedavi ile inflamasyon ve hastalık aktivitesi kontrol altına alındıkça, hemoglobin seviyesinin de artması beklenir. Serum ferritin düzeylerinin, inflamasyon varlığında normal veya yüksek çıkabileceği ve demir eksikliğini maskeleyebileceği de unutulmamalıdır (62). Romatoid artrit trombositoz aktif inflamasyonu yansıtır; aktif inflamasyonlu eklem sayısı ile korelasyon gösterebilir ve eklem dışı tutuluşa eşlik edebilir. Trombositopeni romatoid artrit nadirdir; ilaç yan etkisi veya Felty sendromuna bağlı ortaya çıkabilir (1).

Romatoid artrit, lökopeni ve splenomegali ile birlikte olduğunda Felty sendromu olarak isimlendirilir. Genellikle uzun süreli, seropozitif, romatoid nodül ve deformiteleri olan hastalarda görülür. Alt ekstremitelerde ülserler, ciltte hiperpigmentasyon ve anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği görülebilir (67).

Aktif RA'da aksiller, inguinal ve epitrokleer bölgelerde ağrısız lenfadenopatiler sık görülür ve hastalığın kontrol altına alınmasıyla gerilerler (1). Romatoid artrit non-Hodgkin lenfoma riskinin arttığı ve özellikle yüksek hastalık aktivitesi ve sekonder Sjögren sendromu varlığında bu riskin daha da artacağı akılda tutulmalıdır (68).

Hepatik tutulum: Aktif romatoid artrit seyrinde karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olabilir ve inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla düzelmesi beklenir (1). Felty sendromunda hepatomegali ve karaciğer tutulumu %65 sıklığında bildirilmiştir. Bunun dışında RA tedavisinde kullanılan MTX ve non-steroid anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçlara bağlı hepatik problemler görülebilir (69).

Pulmoner tutulum: Romatoid artrit pulmoner tutuluştır ve erkeklerde daha sık görülür. Plevral effüzyon, pulmoner nodüller, interstisyel fibroz, pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları hastalığı gibi çok çeşitli solunum sistemi bulgularına neden olabilir. Eksuda vafında olan plevral efüzyonda çok çekirdekli dev hücrelerin görülmesi oldukça özgündür, ancak vakaların sadece %50' sinde görülür (62).

Parankimal pulmoner nodüller genellikle asemptomatiktir ve özellikle seropozitif, yaygın eklem tutulumlu ve diğer lokalizasyonlarda romatoid nodülleri

olan hastalarda bulunurlar. Bu nodüller genelde akciğer periferine yerleşme eğilimindedir; çapları 1 cm'den küçük olabileceği gibi, 6-8 cm çapa da ulaşabilirler; kavitasyon geliştirebilirler (70,71).

Romatoid artritte interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozis gelişebilmesi en önemli sorunlardan biridir. Özellikle seropozitif, romatoid nodülleri olan ve sigara içen hastalarda sık görülür. Romatoid artrite bağlı pulmoner fibrozisin önemi, tedavi seçeneklerini belirgin şekilde azaltmasıdır. Aralarında MTX, leflunomid ve anti-TNF ajanların da olduğu birçok tedavi ajanı bu olgularda sakıncalı olabilir (62,70,71).

Bu arada MTX tedavisi almakta olan bir hastada interstisyel akciğer hastalığı saptandığında, MTX 'a bağlı pulmoner toksisite olasılığı da akla gelmeli ve dışlanmalıdır. MTX'a bağlı pulmoner toksisite genelde aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde olup, hızla ilerleyen respiratuar semptomlar (öksürük ve dispne) ön plandadır ve radyolojik fibrozis bulgusu daha siliktir. Tedavide MTX tedavisinin kesilmesi ve steroid verilmesi çoğunlukla işe yarar (72).

Kardiyak tutulum: RA'nın en sık görülen kardiyak tutulumu perikardittir ancak çoğunlukla asemptomatiktir. Çoğu zaman RF pozitif, romatoid nodülü olan erkek hastalarda görülür ve kortikosteroid tedavisine cevap vermektedir. Bazen konstrüktif perikardite bağlı sağ kalp yetmezliği ve periferik ödem gelişebilir (73). Kalp kapak tutulumu, miyokard tutulumu ve ileti bozuklukları görülebilir (74). RA hastalarında koroner arter hastalığı, ateroskleroz ve kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir (75). RA hastalarında kardiyovasküler hastalık majör risk faktörlerinden hipertansiyon sıklığı %30 oranındadır (76).

Oküler tutulum: Oküler tutulum RA hastalarının% 27'sinde görülebilir (77). En sık görülen göz bulgusu göz kuruluğu (keratokonjunktivitis sikka) hastaların %10'dan fazlasını etkiler. Yanma, batma ve gözde yabancı cisim hissine neden olur. Semptomlar artrit ile korele değildir. Sklerit, episklerit hastaların %1'inde görülür. Episklerit genellikle hastalık aktivitesi ile koreledir. Sklerit daha ciddi bir tablodur ve tedavi edilmezse skleromalaziye ve körlüğe yol açabilir. RA tedavisinde kullanılan ilaçlardan glukokortikoidler katarakt ve glokoma, klorokin, retinopati ve keratopatiye neden olabilir (1,53).

Renal tutulum: RA'da böbrek tutulumu nadiren görülür. En sık görülen kullanılan ilaçlara bağlı gelişen tablolardır. Diğer nedenler sekonder renal amiloidoz ve glomerülonefritlerdir (69).

Amiloidoz: RA'lı hastaların yaklaşık %5 kadarında sekonder amiloidoz tespit edilmiştir. Uzun süreli ve tedavi edilmeyen RA'lılarda görülmektedir. Proteinüri en belirgin bulgudur. Kesin tanı için doku biyopsisi gereklidir ve hastalığın progresyonunu kötü etkiler (1,78).

Nörolojik tutulum: Küçük damar vaskülitinin zemininde diffüz sensorimotor periferik nöropati veya mononöritis multipleks tabloları görülebilir. Aatlantoaksiyal subluksasyona bağlı ciddi nörolojik problemler ve tenosinovite bağlı tuzak nöropatiler gelişebilir. RA olgularında merkezi sinir sistemi tutulması nadirdir. Ateş ve baş ağrısı ile seyreden diffüz granulomatöz pakimeningit tablosu oldukça nadir görülür (62).

Romatoid vaskülit: RA seyrinde görülen birçok eklem dışı bulguda küçük damar vaskülitinin ve endotel aktivasyonunun katkısı olduğu düşünülmektedir. Romatoid vaskülitte özellikle ekstremiteleri, deriyi ve periferik sinirleri besleyen küçük ve orta çaplı arterler tutulur. Damar tutulmasının dağılımı, poliarteritis olgularındakine benzer; en önemli fark renal tutulmanın nadir olmasıdır (1,79).

Küçük damar vaskülitinin en iyi bilinen örneği romatoid nodüllerdir. Tırnak yatağı infarktları, digital gangren, bacak ülserleri ve distal duyuşal nöropati de gelişebilir. Sistemik vaskülit nadirdir ve 10 yılı aşkın hatalığı olanlarda beklenir. Romatoid artritte sistemik vaskülit varlığı kötü prognoz göstergesidir (1,62).

RA'da farklı sistemleri ilgilendiren bulgular, nedeni açıklanamayan sistemik belirtiler ve kilo kaybı varlığında romatoid vaskülit akla gelmelidir. Genellikle uzun süreli, ağır, eroziv romatoid artrit olan seropozitif hastalarda ve daha sık olarak erkeklerde ortaya çıkar (62). Muhtemelen MTX'in kullanımının yaygınlaşması ve yeni biyolojik ajanlar ile ilişkili olarak tedavideki belirgin gelişmeler nedeniyle, son yıllarda giderek daha nadir karşımıza çıkmaktadır (80).

Cilt tutulumu: En sık görülen cilt lezyonu subkutan nodüller olup, sık olarak karşılaşılan bir diğer bulgu da palmar eritemdir. İlaç reaksiyonuna veya hastalık aktivitesine bağlı olarak palpabl purpura gelişebilir (1).

Kemik tutulumu: RA’da üç tip kemik tutulumu görülür (81).

1. Fokal, juxtaartiküler kemik mineral kaybı görülür. Pannus dokusu komşu kemiğe invaze olarak fokal osteolizise neden olur. El grafilerinde MKF ve PIF eklemlerinde bant şeklinde osteoporoz olarak tanımlanır.

2. İnflame eklem komşu kemikte osteopeni vardır. Histolojik olarak bu kemiklerde osteoklastların birikimi saptanır.

3. Jeneralize aksiyel ve apendiküler osteoporoz görülür. Romatoid sinovyumdan salgılanan ve kemik rezorpsiyonunu hızlandıran sitokinlere(IL-1,TNF- α gibi), uzun süreli glukokortikoid kullanımına ve inaktiviteye bağlı olarak gelişir.

Kas tutulumu: RA hastalarında kas yakınmaları ve güçsüzlüğü oldukça sık görülmektedir. Aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında RA’lı hastaların kas gücünde %25-70 oranında azalma gösterilmiştir (82). Kas güçsüzlüğünün nedeni genellikle eklem inflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisidir ve en çok interosseöz kaslarda ve quadriseps kasında gözlenir (83). Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin artışı, kas hücrelerinde protein sentezinin azalması, fiziksel aktivitenin azalması, düşük protein alımı ve artmış insülin direncinin kas kaybında önemli rolü olduğu düşünülmektedir (84).

Hastalık seyrinde Tip II kas liflerinde atrofi ile birlikte kas hacminde azalma, genellikle mononöritis multiplekse bağlı olarak ortaya çıkan periferik nöromiyopati, steroide bağlı miyopati, aktif hastalıkla birlikte aktif miyozit ve kas nekrozu, muhtemelen inflamatuvar miyozitin son aşaması olarak kronik miyopati izlenebilir (80).

2.1.5. Laboratuvar Bulguları

Romatoid artrit (RA) erken tanısı klinisyen ve hasta için oldukça önemlidir. Hastalığın erken dönemlerinde antiromatizmal ilaçlarla tedaviye başlamanın, hastalığın prognozunda ve remisyon sağlanmasında olumlu yönde etkisi olduğuna dair kanıtlar vardır (85).

Romatoit artritte spesifik bir tanı testi olmamakla birlikte; tanı ve olası prognozu belirlemek, hastalık aktivitesini değerlendirmek, tedaviye ait yan etkileri belirlemek için laboratuvar testlerinden yararlanılır (86).

Oto-antikorlar: Klinik pratikte sıklıkla kullanılan otoantikorlar anti-sitrüline peptid antikorları (ACPA) ve RF'dir. Hastalık ortaya çıkmadan da kanda mevcut olabilirler (1).

RF, immünglobulin (Ig) G antikorlarının Fc kısmına karşı oluşan antikorlardır (87). Hastaların serumunda %75-80 pozitif olarak bulunurken, sağlıklı kişilerin %5'inde pozitif bulunabilmektedir. RF sıklığı yaşla birlikte artış gösterir ve 65 yaş üstü kişilerde yaklaşık %10-20 oranında test pozitifdir. Erken hastalıkta %50 RF pozitifliği görülürken, hastaların %15'inde hiçbir zaman RF pozitifliği saptanmaz. RA tanısında RF sensitivitesi %50-85, spesifitesi ise %80-90 arasındadır. RF tanıda sıklıkla kullanılmaktadır ancak yalancı pozitiflikleri göz önünde tutulmalıdır (88,89). RA dışında Sjögren sendromu, viral hepatitler, bakteriyel endokardit, cytomegalovirus enfeksiyonları, kronik akciğer hastalıkları(pulmoner fibroz, sarkoidoz, astım), kollajen vasküler hastalıklarda da yüksek titrede bulunabilir (90). RF'nin yüksek titrede pozitif olması hızlı progresyon, yüksek hastalık aktivitesi, romatoid nodül ve vaskülit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (90,91).

Anti-CCP antikorları, sitrulinize olmuş peptidlere karşı gelişen otoantikorlardır. Ana epitopun flaggrin olduğu ileri sürülmüşse de bu konu netlik kazanmamıştır. Çünkü eklem dokularında flaggrin bulunmaz (92). Fibrin ise RA sinovyumunda mevcuttur ve son çalışmalarda CCP antikorlarının fibrini tanıdıkları saptanmıştır (93).

Anti-CCP, erken tanıda ve ayırıcı tanıda önemli rolü olan, RA için oldukça spesifik bir antikordur. Bu antikorlar çok erken evrede; hatta semptomların başlamasından yıllarca önce saptanabilir (1,94). Anti-CCP testinin spesifitesinin %98, sensitivitesinin de %68-75 olduğu bildirilmiştir (95). Daha şiddetli eklem hasarı ve agresif hastalık göstergesidir (96).

C-reaktif protein: C-reaktif protein (CRP), hepatositler tarafından sentezlenen bir polipeptiddir. IL-1, IL-6, TNF- α ve prostaglandinler, CRP

yapımını stimüle eder. İnflamasyon ile birlikte birkaç saat içinde düzeyi artar ve inflamasyon gerilediğinde konsantrasyonu hızla normal değerlerine döner (90,97).

Aktiviteyi belirleyen en iyi belirteç olmasının yanında inatçı CRP yüksekliği eklem destrüksiyonu ve eroziv hastalıkla ilişkilidir ve daha agresif tedavi uygulanması açısından uyarıcıdır (98). Hastanın yaş ve cinsiyetinden etkilenmemesi, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden bağımsız olması CRP'nin üstünlüklerindendir (99,100).

Sedimentasyon: İnflamatuvar hadiselerde yükselen fibrinojen, eritrositlerin çökmesini kolaylaştırır ve eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) artar. Fibrinojenin yarılanma ömrü uzundur, inflamasyon gerilese bile ESH bir süre daha yüksek seyredebilir. ESH yaşla birlikte artar. Yaklaşık olarak erkeklerde yaşı yarisına, kadınlarda ise yaşa on eklenerek bulunan değerin yarisına kadar olan ESH değerleri normal olarak kabul edilir. Eritrositlerin sayı, şekil ve morfolojisinden etkilenebilmesi ESH ölçümlerinde yanlış pozitifliklere neden olabilir (100,101,102).

Hematolojik bulgular: Genel olarak anemi düzeyi ve trombositoz, hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. Felty sendromunda ya da ilaçlara bağlı trombositopeni görülebilir. Beyaz küre sayısı çoğunlukla normaldir, ancak alevlenmelerde ve steroid kullanımında lökositoz görülebilir (100,103). %5 veya daha yüksek eozinofili varlığında vaskülit, perikardit, plörit, pulmoner fibrozis olma ihtimali yüksektir. Özellikle vaskülit açısından eozinofili belirleyici bir testtir (1).

Sinovyal sıvı analizi: Romatoid artritli hastalarda sinoviyal sıvı analizi genellikle gerekli değildir, ancak ayırıcı tanı amacıyla artrosentez yapılabilir. Açık sarı, düşük viskoziteli ve eksuda karakterinde sinovyal sıvı görülür. Lökosit sayısı 5.000- 50.000/mm³ arasında ve büyük oranda nötrofillerden oluşmaktadır. Müsin pıhtı testi bozuktur. Tedaviye dirençli artritlerde enfeksiyonu dışlamak amacıyla kültür gereklidir (1,104).

2.1.6. Görüntüleme

Başlangıçta hastalığın tanısı için, sonraki süreçte ise hastalığın progresyonunu değerlendirmek amacıyla radyolojik yöntemlere başvurulur (1).

Konvansiyonel radyografi ilk başvuru ve en sık tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Erken evrede görülen yumuşak doku şişliği ve periartiküler osteopeni nonspesifik değişimlerdir ancak inflamatuvar bir durumun varlığını destekleyen bulgulardır. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte erozyonlar ve eklem aralığında daralma direkt grafilerde görünür hale gelir. Hastalığın erken döneminde radyografilerde erozyonlar görülüyor ise hastalığın prognozunun kötü olacağını göstermektedir. Geç dönemde subluksasyon, deformiteler ve ankiloz meydana gelir (1,105).

Gerektiğinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi (USG) sinovit ve erozyonun erken bulgularının saptanmasında yararlıdır (106). USG ile eklem içi sıvı artışı, sinoviyal hipertrofi ve vaskülarite artışı, erozyonlar değerlendirilebilir. MRG sinoviyumu değerlendirmede altın standarttır. İnflamatuvar yumuşak doku değişikliklerini erken dönemde gösterir, derin dokuları değerlendirmede avantajlıdır (107).

2.1.7. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

RA klinik sonuçları ve prognozu açısından oldukça heterojen bir hastalıktır. Bazı hastalarda hafif bir yeti yitimi görülürken, bazılarında agresif ve birkaç yıl içinde eklem hasarı oluşturacak şiddette karşımıza çıkabilir (1).

RA tanısı klinik bir tanıdır ve deneyimli bir romatolog sınıflandırma kriterleri olmadan da RA tanısını koyabilir. Sınıflandırma kriterlerinin asıl amacı tanı koymak değil, klinik çalışmalara hasta alımında homojenizasyonu sağlamaktır. Daha öncesinde de tanımlanan kriterler olmakla birlikte, yakın zamana kadar en yaygın kullanılan kriterler 1987 ACR (American College of Rheumatology) sınıflandırma kriterleriydi (Çizelge 2.1.1) (108).

Çizelge 2.1.1: 1987 ACR RA Sınıflandırma Kriterleri

1. Sabah tutukluğu> 1 saat
2. En az 3 eklemdede artrit
3. PIF, MKF veya el bilek ekleminde artrit
4. Simetrik artrit
5. Romatoid nodüller
6. RF pozitifliği
7. Radyolojik erozyonlar ve/veya periartikuler osteopeni(Ön-arka el ve bilek grafilerinde)
* RA tanısı için en az 4 tanesi olmalı ve ilk 4 kriter en az 6 hafta süre ile devam etmelidir.

1987 ACR kriterleri aşikar RA'lı hastaları ayırt ederken, erken tanı ve erken tedaviden fayda görebilecek hastaları tanımlamada yetersiz kalması dezavantaj oluşturmaktadır. Çünkü bu kriterler arasında yer alan romatoid nodüller ve radyolojik bulgular erken evre RA olgularında olmayacaktır. Hasta bu kriterleri karşıladığında radyolojik eklem erozyonları çoktan başlamış ve tedavide istenen düzeye ulaşılmasında önemli bir engel oluşmuştur. Ayrıca bu kriterlerin geliştirildiği dönemde ACPA'lar henüz keşfedilmemişti (109,110).

Modern tedavilerin amacı hastaların, 1987 ACR kriterlerinde tanımlanan kronik, eroziv hastalık evresine ulaşmasını önlemektir. Hastalığın erken dönemlerinde tanı koyabilmek ve en uygun tedaviyi başlatarak olası komplikasyonları engellemek amacıyla yeni sınıflandırma kriterlerine ihtiyaç duyulmuştur. Bu kriterler 2010 yılında ACR ve EULAR (European League Against Rheumatism) işbirliğiyle yayınlanmıştır (Çizelge 2.1.2). Yeni ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri kısa süreli semptomu olan ve erken tedaviden fayda görebilecek hastaları tanımlamayı amaçlamaktadır (110).

Çizelge 2.1.2: ACR/EULAR 2010 RA Sınıflandırma Kriterleri

Hedef kişiler (kimler test edilmeli?): - En az 1 eklemden kesin olarak klinik sinoviti (şişliği) olanlar * - Saptanan sinoviti başka bir hastalıkla açıklanamayanlar		
RA için sınıflandırma kriteri: - A'dan D'ye tüm kategorilerde karşılık gelen puanlar toplanır. $\geq 6/10$ ise hasta RA olarak sınıflandırılır. **		
A. Eklem tutulumu ***	1 büyük eklem	0 puan
	2-10 büyük eklem	1 puan
	1-3 küçük eklem (beraberinde büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir)	2 puan
	4-10 küçük eklem (beraberinde büyük eklem tutulumu olabilir veya olmayabilir)	3 puan
	>10 eklem (en az biri küçük eklem)	5 puan
B.Seroloji (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekmektedir)	Negatif RF ve negatif ACPA	0 puan
	Düşük pozitif RF ya da düşük pozitif ACPA	2 puan ****
	Yüksek pozitif RF ya da yüksek pozitif ACPA	3 puan
C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az bir test sonucu gereklidir)	Normal CRP ve normal ESH	0 puan
	Anormal CRP ya da anormal ESH	1 puan
D. Semptomların süresi	<6 hafta	0 puan
	≥ 6 hafta	1 puan

* Bu kriterlerin hedefi yeni başlangıçlı hastalardır. Fakat romatoid artrit için özgün erozif değişiklikleri olan, 2010 kriterlerini karşılayan öyküsü olan hastalar da RA olarak sınıflandırılabilir. Uzun süreli hastalığı olanlardan retrospektif verilere göre 2010 kriterlerini karşılayanlar da RA olarak sınıflandırılmalıdır.

** Puanı $<6/10$ olanlar RA olarak sınıflandırılmazsa bile, zaman içinde tekrar değerlendirilebilir ve kriterleri tamamlayabilirler.

*** Küçük eklem tutulumuna DİF, 1. KMK (karpometakarpal) ve 1. MTF eklemleri dahil edilmemiştir. Küçük eklemler: MKF eklemler, PİF eklemler, 2.-5. MTF eklemler, el bileği ve başparmak İF eklemleri. Büyük eklemler: Omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği eklemleri

**** Düşük pozitif değerler; normalin üst sınırından yüksek ancak 3 katından yüksek olmayan otoantikör düzeylerini ifade eder. Yüksek pozitif değerler; normalin üst sınırının 3 katından daha yüksek düzeyleri ifade eder. RF sadece pozitif veya negatif olarak rapor ediliyorsa, pozitif sonuç düşük pozitif değer olarak puanlanır.

2.1.8. Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri

RA'da hastalık aktivite değerlendirmesi, tedavinin yönlendirilmesi ve tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Birçok yöntem ileri sürülmüş olmakla birlikte en sık kullanılan hastalık aktivite skoru 'Disease Activity Score-28' (DAS-28)'dir. Sıklıkla kullanılan diğer yöntemler, basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi('Simple Disease Activity Index')(SDAI), klinik aktivite indeksi('Clinical Disease Activity Index')(CDAI), hasta indeks verisinin rutin değerlendirilmesi('Routine Assessment of Patient Index Data 3')(RAPID3)'dir (111).

DAS 28: 28 eklemde (MKF:10 eklem, PIF:10 eklem, el bilekleri, dirsekler, omuzlar ve dizler 2'şer eklem) hassas ve şiş eklem sayısı, CRP veya ESH düzeyleri ve hasta global değerlendirmesi ile hesaplanır (112).

2011 yılında ACR/EULAR klinik çalışmalarda kullanılması amacıyla remisyon kriterleri belirlemiştir (113).

Boolean Bazlı Tanımlama: Herhangi bir zamanda, hasta aşağıdaki kriterleri yerine getirmeli:

- Hassas eklem sayısı ≤ 1 *
- Şiş eklem sayısı ≤ 1 *
- C- reaktif protein düzeyi ≤ 1 mg/dl
- Hasta global değerlendirmesi ≤ 1 (0-10'luk skalada)

İndeks Bazlı Tanımlama: Simplified Disease Activity Index(SDAI) $\leq 3^{**}$

*Remisyon değerlendirilirken ayak-ayak bileği eklemlerindeki inflamasyonun da dikkate alınması önerilmiştir.

** Şiş eklem sayısının ve hassas eklem sayısının (28 eklemi kullanarak), hasta global değerlendirmesinin, hekim global değerlendirmesinin ve CRP düzeyinin (mg/dl) basit toplamı olarak tanımlanır.

Sağlık Değerlendirme Anketi 'Health Assessment Questionnaire' (HAQ): Hastalığın yol açtığı yapısal deformitelerin ve fiziksel fonksiyonlarındaki kısıtlılığın değerlendirildiği bir ölçektir (114).

2.1.9. Romatoid Artrit Progresyonu

Hastalığa erken evrelerde tanı koymak çok önemlidir. Hastaların yaklaşık %47'sinde hastalığın başlangıcından sonraki ilk yıl içinde erozyonların geliştiği saptanmıştır (115). Erken dönemde etkin tedavi sağlanırsa remisyon daha sıktır. Bazı hastalar bu evrede kalır, bazılarında ise progresyon devam eder. Hastalık tedavi edilmezse özellikle hastalığın ilk 2 yılı içinde radyolojik progresyon çok hızlıdır ve ilk 5 yıl içinde hastalığa bağlı gelişecek hasarın önemli bir kısmı meydana gelmiş olur. Özürlülük ve buna bağlı iş gücü kaybı gelişmesi hastalığın önemli komplikasyonlarından biri olarak karşımıza çıkabilir (116,117).

Erken evre hastalarda kötü prognoz göstergeleri;

- Radyolojik hasar; erken RA'da hastalığın prognozunu belirlemede en güvenilir göstergelerdendir (118).
- HAQ skoru veya bu skalanın varyasyonlarıyla tanımlanan fonksiyonel kısıtlılık (119).
- Yüksek titrede RF pozitifliği (120).
- Anti-CCP varlığı (121).
- Sedimentasyon ve CRP yüksekliği (122).
- Ekstraartiküler bulgular (romatoid nodül varlığı, sekonder Sjogren sendromu, RA vaskülit, Felty sendromu ve RA akciğer hastalığı) (123,124).

Progressif RA'lı hastaların beklenen yaşam sürelerinin 10-15 yıl daha kısa olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (125,126). Özellikle inflamasyon ile ilişkili vasküler hasara bağlı olarak inme ve kardiyovasküler olayların arttığı bilinmektedir (127,128).

2.1.10 Tedavi

Romatoid artrit tedavisinin temel amacı remisyon sağlamaktır. Eğer remisyon sağlanamıyorsa en düşük hastalık aktivitesini elde etmek hedeflenmelidir (1).

Nonfarmakolojik Tedavi

Tedavide ilk basamak eğitimidir. Hasta ve hasta yakınları, hastalık ve tedavi konusunda bilgilendirilmeli ve hastanın tedaviye aktif katılımı sağlanmalıdır (1).

Hastalık evresine uygun eklem yapısını koruyacak egzersizler verilmelidir. Akut evrede germe yapmadan hafif pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri uygulanabilir. Subakut evrede aktif-yardımlı egzersizlere geçilebilir. Kronik evrede germe egzersizleri ile kontraktürler açılmaya çalışılır. Germe egzersizleri öncesinde yüzeysel ve derin ısıtıcıların uygulanmasıyla egzersiz kolaylaştırılabilir. Splintleme gerekli vakalarda tercih edilebilir (1,129). Günlük yaşam aktivitelerinde el fonksiyonlarının ve ince el becerilerinin en iyi şekilde kullanabilmesi amacıyla iş uğraşı tedavisi gerekebilir (130).

Yaygın kontraktürleri olan hastalarda egzersizlerin daha kolay uygulanabilmesi amacıyla hidroterapi uygulanabilir. 3 ay ve üzerinde remisyonda olan hastalara önerilmelidir (131).

Farmakolojik Tedavi

A) Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİ ilaçlar, siklooksijenaz 1 ve 2 (COX-1, COX-2) enzimlerini inhibe edip prostaglandin oluşumunu engelleyerek terapötik etkilerini oluşturmaktadırlar (132). Anti-inflatuar özelliklerine rağmen, hastalığın seyrini değiştirmezler ve eklem hasarını önlememektedirler. Bu nedenle RA tedavisinde uzun dönemde hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (DMARD) ile birlikte kullanılmalıdırlar (129). NSAİ ilaçların sınırlı etkileri, uzun dönemde hastalık kontrolünü sağlayamaması, gastrointestinal ve kardiyak yan etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanımı kısıtlanmaktadır (133).

B) Kortikosteroidler

RA'nın aktifleştigi dönemlerde düşük doz (<7,5 mg/gün prednizolon eş değeri), pulse (100-1000 mg/gün IV (intravenöz) metil prednizolon) veya lokal eklem içi steroid uygulamaları semptomların giderilmesinde oldukça etkilidir (134). Hastalık modifiye edici ilaçların etkinliği ortaya çıkana kadar semptomatik

amaçla steroid tedavisi "köprü tedavisi" olarak kullanılmaktadır (135). Son dönemde yapılan çalışmalar düşük doz glukokortikoidlerin eklem hasarını yavaşlattığını ve bu nedenle hastalığı modifiye edici potansiyelleri olduğunu da ortaya koymuştur (136). Glukokortikoidlerle tedavi süresi ve dozu mümkün olan en az seviyede tutulmalıdır çünkü kullanımları artan morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilir (137). Üç-altı aydan uzun süre steroid tedavisi alması planlanan hastalara kalsiyum ve vitamin D desteği verilmelidir (138).

C) Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (Disease modifying AntiRheumatic Drugs - DMARDs)

Amaç mümkün olduğunca erken ve uygun tedavinin sağlanmasıdır. RA tanısı konduktan sonra tüm hastalara DMARD tedavisi başlanmalıdır (139).

DMARD tedavisi eklem hasarını, dekstrüktif değişiklikleri önleme veya azaltma, eklem bütünlüğünü ve fonksiyonlarını koruma potansiyeline sahiptir (140). Erken DMARD kullanan olgularda radyolojik hasarın; aynı tedaviyi daha geç kullananlara oranla önemli derecede az olduğu saptanmıştır (141). DMARD'ların etkisinin geç başlaması sebebiyle tedavi başlangıcında semptomları kontrol altına almak için NSAİ ilaçlar ve/veya kortikosteroidler ile birlikte verilmelidir (133,142).

EULAR 2016 yılında oluşturduğu tedavi kılavuzunda; DMARD'ları aşağıdaki gibi sınıflandırmıştır (143).

a. Sentetik DMARD'lar

1. Konvansiyonel sentetik DMARD'lar (csDMARDs)
2. Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARDs)

b. Biyolojik DMARD'lar:

1. Biyolojik orjinli DMARD'lar (boDMARDs)
2. Biosimilar DMARD'lar (bsDMARDs)

Konvansiyonel sentetik DMARD'lar (csDMARDs)

Metotreksat (MTX): RA'nın tedavisinde altın standarttır, hem tek başına hem de diğer ilaçlarla kombinasyon şeklinde en sık kullanılan ilaçtır. MTX, folik asitin yapısal bir analogudur. Folat bağımlı enzimlerinden olan dihidrofolat redüktazı inhibe ederek, hücre proliferasyonunda önemli olan pürin metabolitlerinin sentezini azaltır, MTX'ın mukozal, gastrointestinal ve sitopenik yan etkilerini azaltıcı etkisi sebebiyle ile folik asit ile birlikte kullanımı önerilmektedir (144,145).

Leflunomid (LEF): Primidin sentez inhibitörüdür. Mitokondriyal dihidroorate dehidrogenaz enzimini bloke ederek primidin yapımını böylelikle lenfosit proliferasyonunu engeller. İnflamasyonda önemli rolü olan tirozin kinaz aktivitesini ve nükleer faktör KB aktivasyonunu baskılar. Metotreksat ile beraber kullanılabilir ancak karaciğer toksisitesi riskine karşı dikkatli olunmalıdır (146,147).

Hidroksiklorokin (HCQ): 4-aminokinolin derivativesi olan hidroksiklorokin romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Maküler toksisite nedeniyle belirli aralıklarla oftalmolojik muayene önerilmektedir (123).

Sülfasalazin (SLZ): 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ve sülfapiridin moleküllerinin kombinasyonudur (66). Antiromatizmal etkisinden sorumlu kısmı sülfapiridindir. Lökositlerin migrasyonunu ve lipooksijenaz yolu ile lökotrienlerin salınımını inhibe eder. SLZ'nin seyrek görülen fakat ciddi yan etkilerinden biri kemik iliği üzerine myelosupresyon etkisidir (148).

Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARDs)

Janus Tirozin Kinaz-Sinyal İletimi ve Transkripsiyon Aktivatörü('Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription')(JAK/STAT) sinyal yolağını bloke ederler ve patogeneze önemli bazı sitokinlerin hücre içi sinyal oluşturmalarını engellemiş olurlar. Oral yolla kullanılırlar. Tofacitinib ve baricitinib bu grupta yer alırlar (143,149).

Biyolojik orjinli DMARD'lar(boDMARDs) (1).

-TNF inhibitörleri (anti-TNF); Adalimumab, Etanercept, İnfliximab, Golimumab, Certolizumab Pegol.

- T hücre kostimülasyon inhibitörü; Abatacept
- B hücre depleasyonu yapan; Rituximab
- IL-6 reseptör antagonisti; Tocilizumab
- IL-1 inhibitörü: Anakinra

Biosimilar DMARD'lar(bsDMARDs)

Biyolojik orjinli DMARD'lardan sentetik olarak üretilen ilaçlardır. CT-P13 ve SB2 (infliksimab biyobenzerler) ve SB4 (etanercept biyobenzer) bazı romatizmal hastalıkların tedavisi için onay almış olan biyobenzerlerdir (150).

2.1.10.3 Cerrahi Tedavi

Son dönemlerde erken tanı ve yeni tedavi yöntemleri sayesinde RA'ya bağlı ciddi deformiteler çok sık görülmemektedir. Hastanın günlük yaşam aktivitelerini ileri derecede bozacak ağır deformitelerin gelişmesi durumunda eklem ve tendon rekonstrüksiyonu, eklem replasmanı ve yumuşak doku gevşetme operasyonu gibi cerrahi işlemler rehabilitasyonun tamamlayıcısı olabilir. Kalça, diz, omuz gibi büyük eklemlerde daha çok eklem replasmanı tercih edilirken, küçük eklemlerde artrodez uygulamaları ön planda yer almaktadır (1,140,151).

2.2. Sarkopeni

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Yunanca bir terim olan sarkopeni, “sarx (kas)” ve “penia (kayıp)” sözcüklerinin birleşiminden oluşur. Bu konuda pek çok tanımlama yapılmış olmakla birlikte bu terim ilk olarak 1988 yılında Rosenberg tarafından önerilmiş; kas kütlesi ve kas gücünün progresif jeneralize kaybı olarak tanımlanmıştır (152,153). Diğer bir tanımlama da Baumgartner ve ark. tarafından ‘kas kütlesinin sağlıklı genç bireylerin kas kütlesi ortalamasının iki standart sapma altında olması’ şeklinde yapılmıştır (154). EWGSOP (*The European Working Group on Sarcopenia in Older People*) grubunun 2010 yılında yayınladığı sarkopeni uzlaşım raporunda; sarkopeni fiziksel disabilete, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara neden olabilen, iskelet kas kütlesinin ve gücünün ilerleyici ve jeneralize kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tarif edilmiştir (4).

Kas kütlesi ve gücü ikinci ve dördüncü dekat arasında zirveye ulaşır ve sonrasında azalmaya başlar. 40 ve 80 yaşlar arasında toplam kas kütlesinin %30-50’si kaybedilirken, 50 yaşından sonra kas kitlesinde yılda yaklaşık %1-2, 60 yaşından sonra yıllık %3’lük azalma olduğu gösterilmiştir (155,156,157). Yaşlanmayla birlikte kas kütlesi ve fonksiyonundaki azalma mobilite bozuklukları, artmış düşme riski, günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık, otonomi kaybı ve mortalite artışı ile ilişkili olup sağlık sisteminde ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır (158).

Kadınlar ile erkekler yaşlanma ile iskelet kası azalmasında ayrı yollar sergiler. Erkeklerde kas kitlesi ve fonksiyonundan kademeli bir azalma varken, kadınlar menopozu takiben ani bir düşüş sergiler (157).

Sarkopeni sıklığının kadınlarda ve ileri yaşta belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 60 yaş üzeri popülasyonda sarkopeni prevalansı %8-40 arasında değişmektedir. Ortak tanı kriterlerinin eksikliği, kas kütlesi, kas gücü ve performansı için kullanılan ölçüm yöntemleri ve eşik değerler arasında farklılık olması ve araştırılan grupların farklılıklarından dolayı veriler çelişkilidir. (159,160). 60 yaş üstü romatoid artritli bireylerde yapılan bir

çalışmada erkeklerde sarkopeni oranı %33,3, kadınlarda %21,4 bulunmuştur (161).

2.2.2. Etiyoloji

Sarkopeni, özellikle yaşlanma ile ortaya çıkan önemli bir sorun olmakla birlikte, genç kişilerde de beslenme bozukluğu, inflamatuvar hastalıklar, hareketsizlik, yatağa bağımlı olma gibi durumlarda da görülebilir. Bu nedenle, daha genç yaş gruplarında da üzerinde durulması ve tedavi edilmesi gereken önemli bir sağlık sorunudur. EWGSOP sarkopeniyi yaşlanma dışında başka bir sebep yoksa “primer”, bir veya daha fazla yaşlanma dışı sebep varsa “sekonder” olarak kategorize etmiştir (Çizelge 2.2.1) (4). Ancak birçok yaşlı hastada multifaktöryel sebepler bulunduğundan sarkopeniyi bu şekilde etiyolojik olarak iki gruba ayırmak tartışmaya açıktır (4,157,162).

Çizelge 2.2.1: Sarkopeninin Kategorileri

Primer sarkopeni	
Yaşa bağlı sarkopeni	İleri yaş dışında faktör yok
Sekonder sarkopeni	
Aktivite ilişkili sarkopeni	Sedanter yaşam, uzamış yatak istirahati
Hastalık ilişkili sarkopeni	İleri organ yetmezlikleri (kalp, akciğer, böbrek), inflamatuvar hastalıklar, malignite, endokrin hastalıklar
Nutrisyon ilişkili sarkopeni	Malabsorbsiyon, diyetle yetersiz protein ve/veya kalori alımı, anoreksiye neden olan durumlar

2.2.3. Patogenez

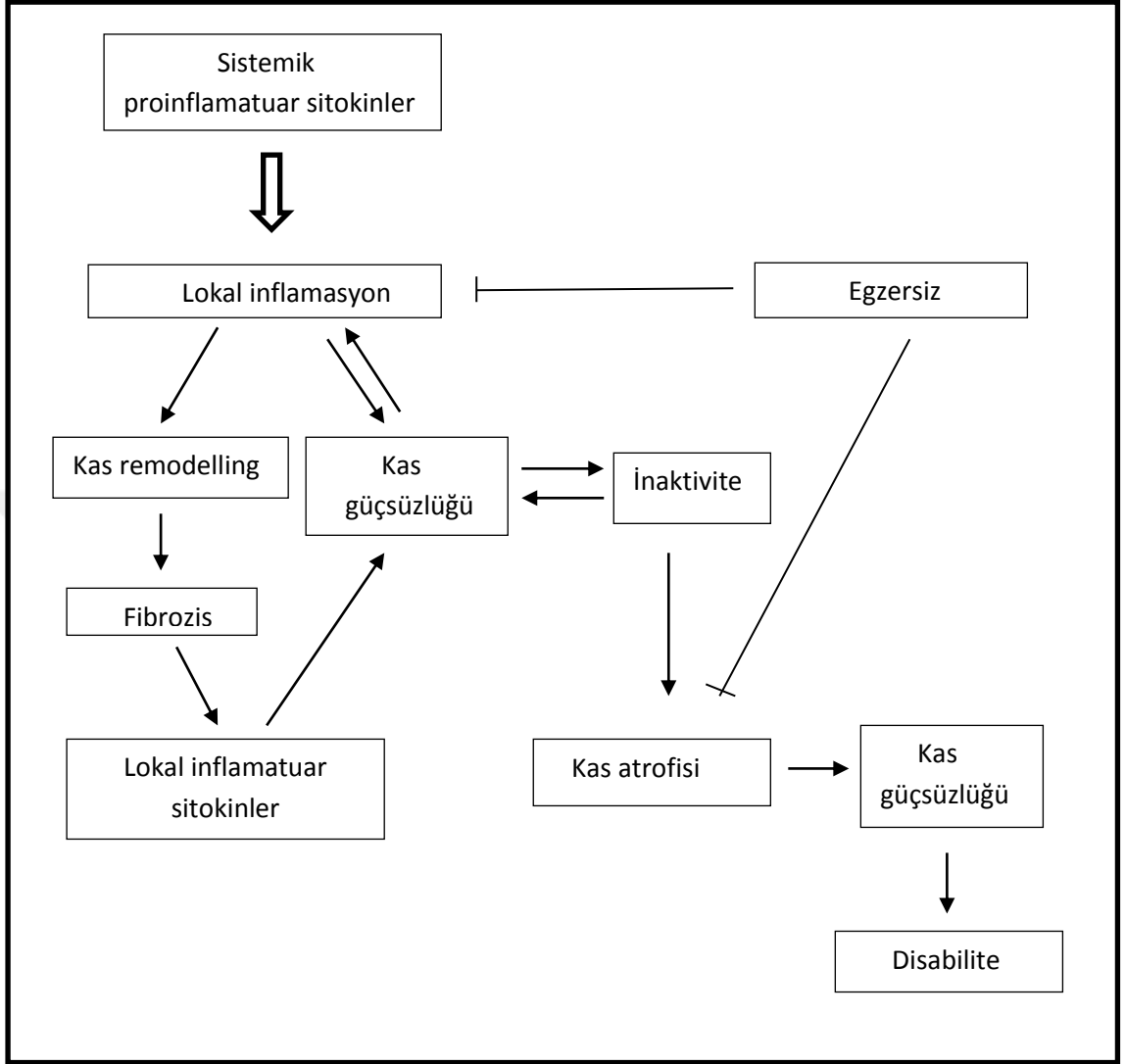
Histolojik olarak incelendiğinde sarkopenik bireyin kas kütlesinde azalma, kas dokusunun yağ ve bağ dokusu ile infiltrasyonu dikkat çekicidir. Özellikle tip 2 kas liflerinde atrofi, motor unit kaybı, miyofilament ve Z-hattında düzensizleşme, sarkoplazmik retikulum ve t-tübüler sistemde proliferasyon gözlenir (155,163).

Sarkopeninin en önemli nedeni yaşlılıktır. Yaşa bağlı sarkopenide anabolik hormonlarda azalma, proinflamatuvar sitokinlerde artma (TNF- α , IL-1 β , IL-6), miyofibrillerin apoptotik aktivitesinde artma, serbest radikal birikimine bağlı oksidatif stres artışı, mitokondri disfonksiyonu ve α -motor nöronlarda kaybın rol aldığı ifade edilmektedir (164). Ancak fiziksel aktivite yokluğu, malnutrisyon, kronik inflamatuvar hastalıklar (örn; RA), HIV (Human Immunodeficiency Virus, İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) , son dönem organ yetmezlikleri, insülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus yaşlı olmayanlarda sarkopeniye neden olabilir. Kas protein döngüsündeki değişimler, kas dokusunun remodellingi, alfa-motor nöron kaybı ve kas hücresi apoptozisi başlıca öne sürülen mekanizmalardır (157,165).

Sarkopeni ve İnflamasyon

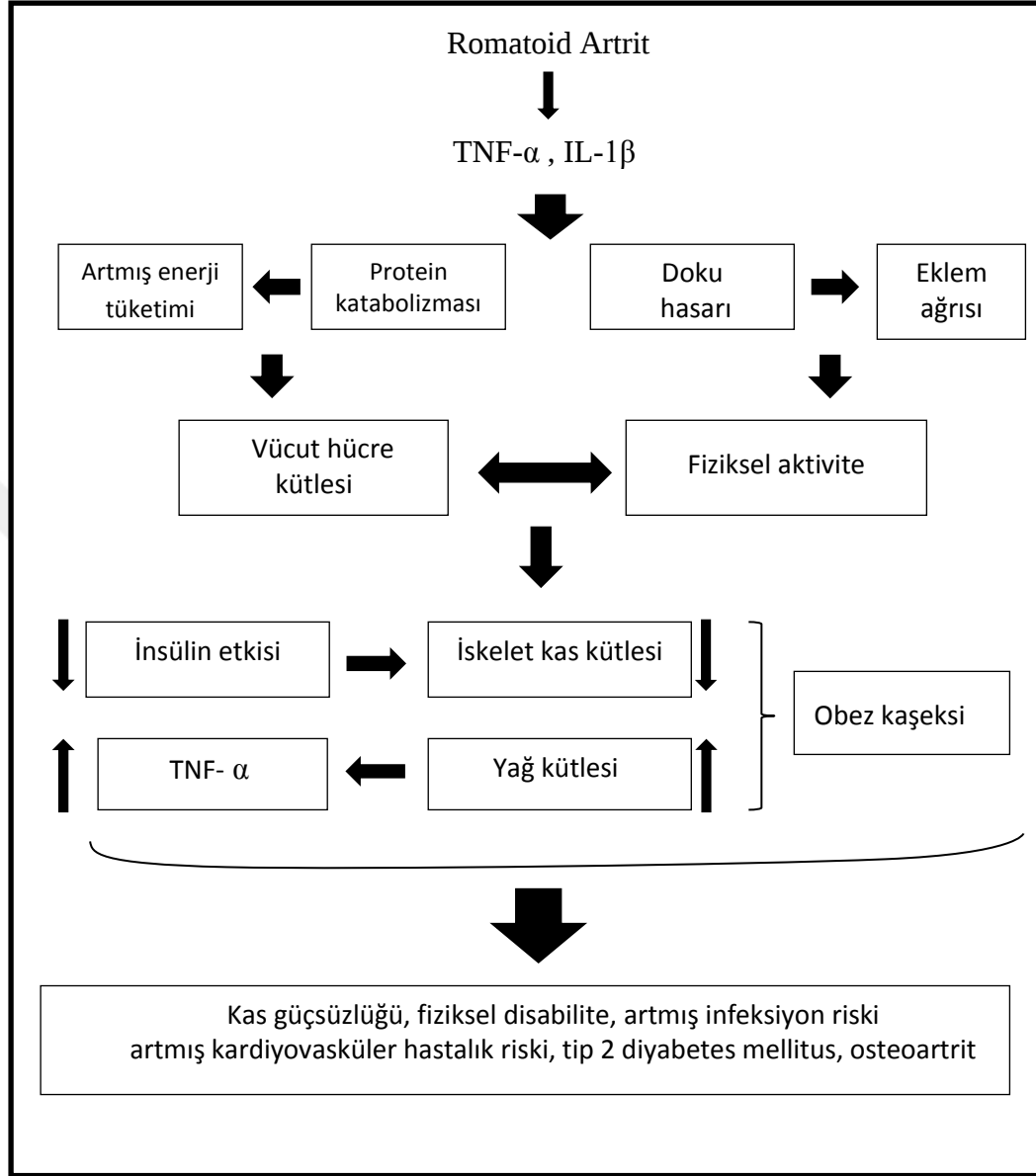
Kronik inflamasyonun sarkopeniyi oluşturduğu ve hızlandığı öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda yaşlanan kasta TNF- α ve IL-6 düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Özellikle IL-6 yaşlılarda kas kuvvetinde kayıp ve düşüklükle ilişkilendirilmiştir. TNF- α apoptozisi aktif hale getirerek kas yıkımını uyarabilir. Bu proinflamatuvar sitokinler kas dokusu sentezinde protein yıkımı lehinde bir dengesizliğe neden olurlar (157,166). Düşük fiziksel aktivite ve sitokinlerin etkileri, kas atrofisine, kas güçsüzlüğüne, yaşam kalitesinde düşmeye ve uzun dönemde disabiliteye neden olabilir (Şekil 2.2.1) (167).

Şekil 2.2.1: İnflamasyon İlişkili Kas Kaybı ve Disabilite



Romatoid artrit sarkopeninin sekonder sebeplerinden birisidir ve artmış inflamasyon patogeneizde önemli rol oynar. Romatoid artritte majör pro-inflamatuar sitokinler IL-1 ve TNF- α 'dır (165). Aynı şekilde TNF- α ve IL-1 muhtemelen RA'da farklı yollarla kas kaybının temel mediatörleri olarak da işlev görmektedirler (Şekil 2.2.2) (168).

Şekil 2.2.2: RA'nın Metabolik Sonuçları



Artrit oluşturulmuş sıçan modellerinde yapılan çalışmalar, TNF- α blokajının tek başına iskelet kası kaybını azalttığını, TNF- α 'nın sarkopenide önemli bir rol oynadığını göstermiştir (169). Hem IL-1 hem de TNF- α 'nın birlikte inhibisyonu, tek başına blokaja oranla kas kaybını azaltmada daha etkilidir, bu da IL-1 ve TNF- α 'nın RA'da sarkopeni patogenezinde sinerjistik olarak hareket ettiği düşüncesini güçlendirir (170).

2.2.4. Tanı

İdeal bir sarkopeni değerlendirmesi için kas kütlesi ve kas gücünün objektif yöntemlerle ölçülmesi gerekmektedir. Yürüme hızı, antropometrik ölçümler, biyo-impedans analizi (BIA), el dinamometresi, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi(DXA) ve görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) sarkopeniyi değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden birkaçıdır. Bu ölçümlerin hiçbirinin sensivite ve spesifitesi çok yüksek değildir (171).

EWGSOP'a göre sarkopeni tanısı için hem düşük kas kütlesinin, hem de düşük kas fonksiyonunun (güç veya performans) belgelendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle sarkopeni tanısı için “kriter 1 artı kriter 2 veya kriter 3” koşulunun sağlanması gerekmektedir (Çizelge 2.2.2) (4).

Çizelge 2.2.2: Sarkopeni Tanı Kriterleri

Tanı için kriter 1'e ek olarak kriter 2 veya kriter 3'den en az birinin bulunması gereklidir.
1. Düşük kas kütlesi
2. Düşük kas gücü
3. Düşük fiziksel performans

Bu kriterlerin doğrultusunda EWGSOP sarkopeniyi üç aşamaya ayırmıştır: presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni (Çizelge 2.2.3) (4). Presarkopeni evresinde düşük kas kütlesi mevcutken kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiştir. Sarkopeni evresinde kas kütlesinde azalmayla birlikte düşük kas gücü veya düşük fiziksel performans ölçütlerinden sadece bir tanesi saptanır. Ağır

sarkopenide ise kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansın hepsinde azalma vardır (4).

Çizelge 2.2.3: Sarkopeni Evreleri

Evre	Kas kütlesi	Kas gücü	Performans
Presarkopeni	↓		
Sarkopeni	↓	↓	veya ↓
Ağır sarkopeni	↓	↓	↓

Kas kütlesinin değerlendirilmesi

Kas kütlesini değerlendirmek için günümüzde kullanılan temel yöntemler Çizelge 2.2.4’te verilmiştir (4,172).

Baumgartner ve arkadaşları ortalama kas kütle oranlarını belirlemek ve sarkopeninin standart tanımlamasını geliştirmek için bir çalışma yapmışlardır. Appendiküler iskelet kas kütlesini(ASM) DXA ile elde edilen dört ekstremita kas kütlelerini toplayarak elde etmişler ve ASM/boy²(kg/m²) sonucunu iskelet kası kitle indeksi(SMI) olarak tanımlamışlardır (154). Rosetta çalışması ile genç erkek ve kadınlarda hesaplanan ortalama SMI değerinin 2 standart deviasyon altındaki SMI değerleri sarkopeni için cinsiyete özgü cut off noktaları olarak belirlenmiştir (Erkek: 7.26 kg/m², Kadın: 5.5 kg/m²) (173).

Çizelge 2.2.4: İskelet Kas Kütlesinin Değerlendirme Yöntemleri

Yöntem	Ölçümler	Açıklama
Antropometrik ölçümler	Baldır ve kol çevresi ölçümü	Tahmin hataları sık, sarkopeni için rutin kullanımı önerilmez
Bio-elektrik impedans	Vücut üzerinden alternatif elektrik akımı geçirmek	Doğruluk ve güvenilirlik yüksek değil, DXA ya alternatif olabilir.
DXA	Çift enerji X ışınının atenüasyonu	Doğruluk ve güvenilirlik oldukça iyi, minimal radyasyon maruziyeti
Bilgisayarlı tomografi	Kesitsel kas boyu değerlendirme	Radyasyon maruziyeti yüksek, pahalı
Manyetik rezonans görüntüleme	Kesitsel kas boyu değerlendirme	Pahalı, zaman kaybı

Kas gücünün değerlendirilmesi

Kas gücünün değerlendirilmesi amacıyla onaylanmış ve klinik pratikte en sık kullanılan teknik, el sıkma testidir (4). El dinamometreleri bu amaçla yaygın olarak kullanılmaktadır. Güvenilir ve validasyonu uygun bir el dinamometresi ile hem üst ekstremitte hem alt ekstremitenin kompleks kas gücü hakkında bilgi edinilebilir. İzometrik el sıkma testi ile alt ekstremitte kas gücü, diz germe momenti ve baldır kesitsel kas alanı arasında oldukça güçlü bir ilişki vardır. Erkeklerde 30 kg altında, kadınlarda 20 kg altında el sıkma gücü olması kas gücündeki azalma için anlamlıdır (174). Bunun dışında yapılan diz fleksiyon-ekstansiyon teknikleri pratikte sık kullanılmayan, özel eğitim ve ekipman gerektiren testlerdir (175).

Fiziksel performansın değerlendirilmesi

Yürüme hızı, Kısa Fiziksel Performans Bataryası (SPPB), 6 dakikalık yürüme testi ve merdiven çıkma gücü testi fiziksel performans değerlendirmesinde kullanılan testlerden birkaçıdır (176).

SPPB, bir bireyin ayakları yan yana, yarı tandem ve tandem pozisyonlarında ayakta durma yeteneğini, 4 m yürüme süresini ve beş defa sandalyeden kalkıp oturma süresini inceleyerek denge, yürüme ve dayanıklılığı değerlendiren üç ayrı testin bir bileşimidir (177). Hem klinik pratikte hem de araştırmalar için uygun bir testtir (4).

Genel yürüme hızı testi SPPB'nin bir parçasıdır, fakat klinik uygulama ve araştırma amaçlı tek parametre olarak da kullanılabilir (178). Özellikle 6 metrelik yürüme hızı testi ciddi mobilite kısıtlanması ve mortalite gibi sonuçlar için prediktör olabilir (179). Genel yürüme hızı değerlendirilmesinde yürüme hızının $\geq 0.8\text{m/sn}$ olması sarkopeni açısından anlamlıdır (4).

2.2.5. Tedavi

Sarkopeninin önlenabilir olduğu ve özellikle de gelişiminin erken döneminde uygulanacak tedbir ve tedavilerden yarar sağlanacağına yönelik önemli veriler mevcuttur (165). Genç erişkinlere iyi beslenme, düzenli egzersiz ve dinlenme gibi sağlıklı davranış biçimlerini edinme ve sürdürmeye yönelik eğitimler verilmelidir (180). Sarkopeni tedavisi başlıca egzersiz, nütrisyonel destek ve hormonal tedavi ile birlikte diğer farmakolojik tedavileri içerir (153).

Egzersiz

Egzersiz, sarkopeni tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Hem aerobik hem de direnç egzersizlerin kas kütlesi ve gücündeki düşüşü azalttığı gösterilmiştir (181).

Aerobik egzersizde büyük kas grupları belirli bir zaman periyodunda belli bir ritim içinde hareket eder (yüzme, koşma ve yürüme gibi). Aerobik egzersiz

sonrası mitokondri volümü ve enzimsel aktivite artar, bu da kas protein sentezinin ve kas kalitesinin iyileştiğini göstermektedir. Aerobik egzersiz aynı zamanda kas içi yağ da dahil olmak üzere vücut yağın oranını azaltmaktadır (153,182).

Direnç egzersizleri ise uygulanan bir kuvvete ya da ağırlığa karşı yapılır (ağırlık kaldırma gibi). Direnç egzersizlerinin, kas kütlesi ve gücünün artırılması üzerine etkileri aerobik egzersizlere oranla çok daha büyüktür (183). 123 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği bir meta-analizde haftada 2-3 kez progresif direnç egzersizi yapan yaşlılarda fiziksel fonksiyonların düzeldiği ve daha da önemlisi kas gücüne belirgin etki olduğu görülmüştür (184).

Kas gücü, kas kitlesi ile ilişkilidir ancak günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirme düzeyi esneklik, koordinasyon ve denge gibi diğer fizyolojik özelliklere de bağlıdır. Kas kuvvetinin artırılması tedavi edici bir yaklaşımdır ama fiziksel aktiviteleri yerine getirmek için her bireyin kendi stratejisi olmalıdır (157).

Nutrisyonel Destek

Yaşlanmayla birlikte diyetle alınan protein miktarı azalmakta ve malnütrisyon riski artmaktadır. Diyetle yetersiz protein alımı, yağsız vücut kütlesinde azalmaya ve fonksiyonel bozukluğun artmasına sebep olmaktadır. Yapılan son çalışmalarda, önerilen 0.8 g/kg/gün protein alımının yaşlılarda yeterli olmadığı ve ideal sağlık durumunun sağlanabilmesi için alınması gereken protein miktarının 1.2-1.3 g/kg/güne kadar artırılması gerektiği düşünülmektedir. Özellikle zorunlu inaktivite dönemlerinde 1.5 g/kg/gün protein alımı tavsiye edilmektedir (185,186).

Esansiyel aminoasit(EAA), D vitamini ve protein takviyesine ek olarak uygun egzersizle desteklenen programların yağsız vücut kütlesinde artışa yol açarken, kas gücünde artışa neden olduğu ve malnütrisyonlu yaşlılarda mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (185,187). Yatak istirahati genç yaşlarda da kas kaybı ile ilişkilidir. Yatak istirahati süresince yapılan EAA ve karbonhidrat takviyesi ile birlikte protein sentezinin arttığı ve kas kütlesinin korunduğu tespit edilmiştir (188).

Hormonal tedaviler

Yaşlanmayla birlikte fizyolojik olarak azalan serum testosteron düzeylerinin kas gücünde azalma ile ilişkisi gösterilmiştir. Ancak testosteron replasmanı ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Kas kütlesinde artış görülmesine rağmen kas gücüne katkısı gösterilememiştir (189,190).

Sarkopeni gelişiminde östrojenin etkisinin bilinmesine rağmen, östrojen replasman tedavisi ile kas kompozisyonu ve fonksiyonu üzerine anlamlı etki görülmemiştir. Aynı zamanda artmış kardiyovasküler risk ve malignite riskinden dolayı tercih edilmemektedir (189,191).

Kas ve kemik kütlesinin gelişimi ve idamesi için büyüme hormonu gereklidir. Yaşlanmayla birlikte hem büyüme hormonu hem de onun anabolik etkilerinden sorumlu olan IGF-1'in (İnsüline benzer büyüme faktörü-1) pulsatil frekansında ve amplitüdünde azalma olmaktadır. Büyüme hormonu eksikliği olmayan yaşlılarda büyüme hormonu replasmanı ile kas kütlesinde artış olmasına rağmen kas gücünde belirgin etki olmamıştır. Yan etkileri de olabileceğinden sarkopeni tedavisinde önerilmemektedir (189,192).

D vitamini düzeylerindeki düşüklük ve replasman tedavisi sarkopenide önemli yer tutmaktadır. İskelet kasındaki D vitamini reseptörüne bağlandığında kas protein sentezi ve hücre zarından kalsiyum alımı artmaktadır. Düşük seviyelerinin özellikle tip 2 kas liflerinde atrofi ile ilişkisi gösterilmiştir (189,193). D vitamini takviyesinin kas gücünü arttırdığı ve düşme riskini belirgin olarak azalttığı saptanmıştır. Bu etkiler özellikle D vitamini seviyesi düşük olanlarda daha anlamlıdır (194).

Diğer tedaviler

Anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) inhibitörlerinin farklı mekanizmalarla iskelet kası fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu ve sarkopeniden koruduğu düşünülmektedir. Gözlemsel çalışmalarda ACE inhibitörü kullanan hastalarda kas gücü ve fonksiyon kaybı diğer antihipertansif ilaç

kullanan hastalara göre daha az görülmekle birlikte daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (195,196).

Yaşla ilişkili inflamasyon sürecinin sarkopeni gelişiminde önemli bir faktör olduğu öne sürülmektedir ve anti-inflamatuvar ilaçlar ortaya çıkışını ve ilerleyişini önleyebilir. RA hastalarının tedavisinde kullanılan Anti-TNF antikorları da sarkopeni için alternatif tedavi seçeneği olabilir. Bununla birlikte bu ilaçların risk/yarar oranı henüz sarkopenik hastalarda test edilmemiş önemli bir kısıtlamadır (157).



3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma Ekim 2018 ve Şubat 2019 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. ACR/EULAR 2010 klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı alan ve Akdeniz Üniversitesi Hastanesi FTR Romatoloji polikliniklerinde takip edilmekte olan, rutin tetkikleri yapılarak kontrole gelen 121 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (03.09.2018/405). Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu ilkelerine bağlı kalındı. Tüm hastalar çalışmanın konusu ve amacı hakkında bilgilendirildi, çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler çalışmaya dahil edildi ve aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. ACR/EULAR 2010 klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı almış olmak
2. Kadın olmak
3. 40 yaş ve üstü olmak
4. Çalışmaya katılmaya gönüllü olma

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Ciddi kardiovasküler hastalık
2. Ciddi böbrek yetmezliği
3. Mevcut malignite
4. İleri evre KOAH
5. GIS cerrahi anamnezi
6. Eşlik eden başka bir inflamatuvar romatizmal hastalığı olanlar
7. Hastanın çalışmayı kabul etmemesi

Hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, eğitim düzeyi, medeni durumu, sosyoekonomik düzey, sigara ve alkol kullanımı, menopoz durumu ve menopoz süresi, mevcut hastalıkları ve ilaç kullanımı, hastalık süresi, RA için kullandığı ilaçlar (Glukokortikoid, non-biyolojik DMARD ve biyolojik DMARD), eklem ağrı şiddeti, sabah tutukluğu süresi, hassas ve şiş eklemlerin sayısı, mevcut olan ESH, CRP düzeyleri ve sistemde kayıtlı olan en son RF ve Anti-CCP düzeyleri kaydedildi. RF ve Anti-CCP düzeyleri negatif, düşük pozitif(normal sınırın 3 katına kadar olan yükseklikler) ve yüksek pozitif(normal sınırın 3 katından daha yüksek olan değerler) olarak kategorize edildi. CRP düzeyi negatif ve pozitif olarak sınıflandırılarak değerlendirme yapıldı. Beden kitle indeksi(BMI), ağırlık (kg)/boy²(m²) olarak hesaplandı ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olarak sınıflandırıldı.

Tüm hastalarda hassas ve şiş eklem sayısı ile ESH ve CRP düzeyleri kullanılarak DAS28-S ve DAS28-CRP değerleri hesaplandı. DAS28 skorları aşağıdaki gibi gruplandırıldı:

- 1- DAS28 değeri < 2,6 olan hastalar "remisyon",
- 2- $2,6 \leq \text{DAS28 değeri} \leq 3,2$ olan hastalar "düşük hastalık aktivitesi",
- 3- $3,2 < \text{DAS28 değeri} \leq 5,1$ olan hastalar "orta düzey hastalık aktivitesi"
- 4- $> 5,1$ olanlar ise "yüksek hastalık aktivitesi"

Tüm katılımcılar Modifiye Charlson komorbidite indeksi (mCKİ), Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire, HAQ), Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi – Kısa Form (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) ile değerlendirildi ve kayıt altına alındı.

Vizüel Analog Skala (VAS): Ağrının değerlendirilmesi için kullanılan bir skaladır. Çalışmamızda eklem ağrı şiddetini belirlemek için 0-10 puan aralığında değerlendirilen bir skala kullanıldı. Düz beyaz bir kağıt üzerine horizontal düzlemde 10 cm'lik bir çizgi çizildi ve aralıklar 1'er cm olacak şekilde numaralandırıldı. Hastalara skalanın sol ucunun giderek azalan, sağ ucunun giderek artan ağrıyı ifade ettiği belirtildikten sonra en soldaki ucunun ağrının olmadığı, en sağdaki ucunun ise dayanılmaz ağrıya karşılık geldiği belirtildi.

Hastanın, o anda var olan ağrısının şiddetini düşünerek, ağrısına en yakın olan numarayı işaretlemesi istendi(0-10 arasında).

DAS-28(Disease activity score-28): DAS-28, romatoid artrit hastalık aktivitesi için yaygın olarak kullanılan bir değerlendirme metodudur. Bu değerlendirmede hastanın 28 adet eklemi hassasiyet ve şişlik açısından değerlendirilir (MKF:10 eklem, PIF:10 eklem, el bilekleri, dirsekler, omuzlar ve dizler 2'şer eklem) (112). Hastanın hastalık aktivitesini belirttiği global değerlendirmesi(VAS ile 100mm üzerinden), CRP(mg/l) veya ESH(mm/h) değeriyle birlikte, DAS28 hesaplaması yapan bilgisayar programına veri girişi yapılır. Çalışmamızda VAS kullanılmadı. 28 eklemin değerlendirilmesi ile birlikte sedimentasyon ve CRP düzeylerine göre 2 ayrı DAS28 değeri hesaplandı(DAS28-S ve DAS28-CRP).

Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire, HAQ): 8 alt kategoriden ve 20 sorudan meydana gelen bu anket günlük yaşam aktivitelerini, bireyin fiziksel fonksiyonlarındaki kısıtlılıkları değerlendirerek, hastalık sürecinin yol açtığı yapısal hasarın değerlendirilmesini sağlayan bir ölçektir. Katılımcıdan sorular ile ilgili aktiviteyi yapabilme durumlarına göre derecelendirmeli yanıt vermesi istenmektedir (0: rahatça yapıyorum, 1: biraz zorlanarak, 2: çok zorlanarak, 3: hiç yapamıyorum). Ayrıca skorlamada yardımcı alet kullanımı ve başka bir kişiden istenen yardım da dikkate alınmaktadır. Her bölüm ayrı ayrı skorlanıp, 8 bölümün skorunun ortalaması alınarak 0-3 arasında değişebilen tek bir HAQ skoru belirlenmektedir. Ölçeğin toplumumuzda validasyon çalışması da yapılmış olup, geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (197).

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi – Kısa Form (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) : Son 7 günde oturma, yürüme, orta ve şiddetli düzeyde aktivitelerle harcanan zamanı değerlendiren, fiziksel aktivite düzeyini ölçen 7 soruluk bir ankettir. İstirahat halindeyken her kişi bir kg başına bir dakikada 3,5 ml oksijen tüketmektedir(1 MET=3.5 ml/kg/dk). Şiddetli fiziksel aktivitede 8,0 MET, orta dereceli fiziksel aktivitede 4,0 MET, yürüme ile 3,3 MET harcadığı kabul edilir. Anketin puanlanması yürüme, orta şiddetli aktivite ve şiddetli aktivitenin süre (dakikalar) ve frekans (günler) olarak toplamını içerir.

Oturma için harcanan zaman, ayrı bir soru olarak değerlendirilmektedir. Bu anketin Türkçe validasyon çalışması Sağlam ve ark. tarafından yapılmıştır (198).

Modifiye Charlson Komorbidite İndeksi (mCKİ): 17 farklı komorbiditenin sorgulandığı (var-yok şeklinde) , 40 yaş üstü her 10 yıl için 1 puanın eklendiği bir değerlendirme formudur (199).

Kas Kütlesi Ölçümü: Hastaların DXA [Hologic Discovery DXA (Hologic, Waltham, MA)] yöntemi ile tüm vücut DXA taraması yapıldı. DXA cihazının kalite kontrol ve kalibrasyon süreçleri üretici standartlarına göre yapılmıştır.

Appendiküler iskelet kas kütlesi(ASM) DXA ile elde edilen dört ekstremitte kas kütlelerini toplayarak elde edildi ve ASM/boy²(kg/m²) sonucu iskelet kası kütle indeksi(SMI) olarak hesaplandı. SMI değeri “5.5 kg/m²” değerinin altında ise kas kitlesi azalmış olarak değerlendirildi (154,173).

İstatiksel Analiz

Tüm istatiksel analizler IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 24.0 kullanılarak yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Gruplar arası parametrelerin kıyaslanmasında Student's T testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates Ki Kare (Continuity Correction) ve Fisher Ki Kare (Fisher's Exact Test) testleri kullanıldı.

$p < 0.05$ değeri anlamlı, $p < 0.001$ değeri ise çok anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşı 56,6; yaş aralığı 40 ile 72 yaş arasında olan toplam 121 tane RA'lı kadın hasta alındı. Çalışmamıza kontrol grubu alınmadı. Çizelge 4.1'de ve Çizelge 4.2'de bu hastaların özellikleri gösterilmiştir.

Çizelge 4.1: Hastaların Özellikleri

Yaş	56,6 ± 8,4
Menopoz süresi	152,4 ± 93,4
Diyabetes mellitus	14,9 (18)
Hipertansiyon	34,7 (42)
PPI kullanımı	42,1 (51)
ACE/ARB kullanımı	24,8 (30)
Hastalık süresi	172,1 ± 110,8
İlaç kullanımı	
Steroid kullanımı	56,2 (68)
csDMARD kullanımı	81,0 (98)
MTX	54,5 (66)
LEF	28,1 (34)
HCQ	17,4 (21)
SLZ	11,6 (21)
Biyolojik ilaç kullanımı	31,4 (38)
Anti-TNF	13,2 (16)
RTX	11,6 (14)
Diğer	6,6 (8)
Eklem ağrısı	2,1 ± 1,6
Sabah tutukluğu	19,3 ± 33,1
Hassas eklem sayısı	2,6 ± 3,3
Şiş eklem sayısı	1,1 ± 1,8
mCKİ	1,6 ± 1,2
HAQ	0,3 ± 0,3
IPAQ MET-dk/hf	1629,3 ± 654,2
IPAQ oturma süresi (gün)	476,3 ± 84,0

Çizelge 4.2: Hastaların Özellikleri 2

ESH (mm/saat)	20,7 ± 11,9
CRP (mg/dl)	0,9 ± 1,1
Negatif	41,3 (50)
Pozitif	58,7 (71)
DAS28-S	3,2 ± 1,1
Remisyon	26,4 (32)
Düşük hastalık aktivitesi	24,8 (30)
Orta düzey hastalık aktivitesi	42,1 (51)
Yüksek hastalık aktivitesi	6,6 (8)
DAS28-CRP	2,8 ± 1,1
Remisyon	43,8 (53)
Düşük hastalık aktivitesi	20,7 (25)
Orta düzey hastalık aktivitesi	32,2 (39)
Yüksek hastalık aktivitesi	3,3(4)
RF düzeyi	109,7 ± 244,0
Negatif	41,3(50)
Düşük pozitif	20,7(25)
Yüksek pozitif	38,0 (46)
Anti-CCP düzeyi	98,9 ± 120,7
Negatif	47,1 (57)
Düşük pozitif	8,3 (10)
Yüksek pozitif	44,6 (54)
BMI	29,5 ± 5,6
Zayıf	1,7 (2)
Normal	20,7 (25)
Fazla kilolu	31,4 (38)
Obez	46,3 (56)
SMI	6,94 ± 2,2
Sarkopenik	37,2 (45)
Sarkopenik olmayan	62,8 (76)
Vücut yağ yüzdesi	38,0 ± 12,4

DXA cihazı ile tüm hastalarda ASM ölçümü yapıldı. “ASM/boy²” formülü ile SMI hesaplandı. SMI≤5.5 kg/m² olanlar sarkopenik, SMI değeri 5.5 üstü olan hastalar sarkopenik olmayan grup olarak ayrıldı. 45 hastada (%37,2) sarkopeni saptanırken, 76 hastada (%62,8) kas kütlesi normal olarak saptandı.

Sarkopenik grupta ortalama yaş 55,2 iken, sarkopenik olmayan grupta ortalama yaş 57,3 olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Menopoz süresi ortalamaları karşılaştırıldığında aradaki fark anlamsızdı. İki grup arasında DM, HT hastalığı olanlar, ACE inhibitörü veya ARB kullananlar benzer orandaydı. mCKİ skorları arasında anlamlı fark bulunmadı. (p>0,05) (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3: Hastaların Demografik Verileri, Özgeçmiş Özellikleri

	Sarkopenik	Sarkopenik olmayan	Sonuç
Yaş	55.2 ± 8,0	57,3 ± 8,5	p = 0,153
Menopoz süresi	119,6 ± 110,4	128,7 ± 99,4	p = 0,191
DM	6 (%15,8)	12 (%13,3)	p = 0,714
HT	13 (%28,9)	29 (%38,2)	p = 0,301
ACE inh./ARB kullanımı	9 (%20,0)	21 (%28,0)	p = 0,327
mCKİ	1,53 ± 1,34	1,67 ± 1,13	p = 0,238

Hastaların RA için mevcut olarak kullandığı ilaçlar değerlendirildi. Steroid ve csDMARD kullanan hasta oranları benzerdi. Biyolojik DMARD kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Ancak rituksimab kullanan hastalar sarkopenik olan grupta anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,05$) (Çizelge 4.4)

Çizelge 4.4: Hastaların RA için Kullandığı İlaçlar

	Sarkopenik	Sarkopenik olmayan	Sonuç
Steroid kullanımı	29 (%24,0)	39 (%32,2)	$p = 0,159$
csDMARD kullanımı	36 (%80,0)	62 (%81,6)	$p = 0,831$
Biyolojik DMARD kullanımı	15 (%32,3)	23 (%30,7)	$p = 0,761$
RTX kullanımı	9 (%20,0)	5 (%6,7)	$p = 0,028^*$

* $p<0,05$, istatistiksel olarak anlamlı

Sarkopenik ve sarkopenik olmayan gruplarda hastalık süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Eklem ağrısı şiddeti, sabah tutukluğu süresi, hassas ve şiş eklem sayısı sarkopenik grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptandı. ($p<0,05$). Hastaların ESH, CRP, RF ve Anti-CCP düzeylerinin ortalaması sarkopenik grupta daha yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$). DAS28-S ve DAS28-CRP değerleri sarkopenik grupta anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$) (Çizelge 4.5). RF ve Anti-CCP düzeyleri “negatif, düşük pozitif, yüksek pozitif” olarak 3 ayrı gruba kategorize edilerek gruplar arasında karşılaştırma yapıldı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çizelge 4.5: Hastalık Özellikleri

	Sarkopenik	Sarkopenik olmayan	Sonuç
Hastalık süresi	177,3 ± 111,5	169,0 ± 111,0	p = 0,614
Eklem ağrısı(VAS)	2,67 ± 1,74	1,78 ± 1,46	p = 0,006 *
Sabah tutukluğu	25,4 ± 34,2	15,7 ± 32,1	p = 0,012 *
Hassas eklem sayısı	3,82 ± 3,66	1,95 ± 2,93	p = 0,001 *
Şiş eklem sayısı	1,62 ± 1,8	0,87 ± 1,77	p = 0,002 *
ESH	21,60 ± 14,0	20,25 ± 10,4	p = 0,996
CRP	1,09 ± 1,59	0,79 ± 0,68	p = 0,991
DAS28-S	3,58 ± 1,17	3,05 ± 1,01	p = 0,005 *
DAS28-CRP	3,16 ± 1,18	2,62 ± 0,95	p = 0,007 *
RF	145,4 ± 306,6	88,5 ± 197,6	p = 0,584
Anti-CCP	115,9 ± 125,5	88,8 ± 117,4	p = 0,160

* p<0,05, istatistiksel olarak anlamlı

HAQ skoru, IPAQ MET-dk/hf , IPAQ oturma süresi istatistiksel açıdan güçlü olarak anlamlı bulundu. (p<0,001) BMI değerleri sarkopenik olmayan grupta daha yüksekti ve aradaki fark anlamlıydı (p<0,05) Total vücut yağ yüzdesi sarkopenik grupta önemli oranda daha fazla bulundu (p<0,001) (Çizelge 4.6).

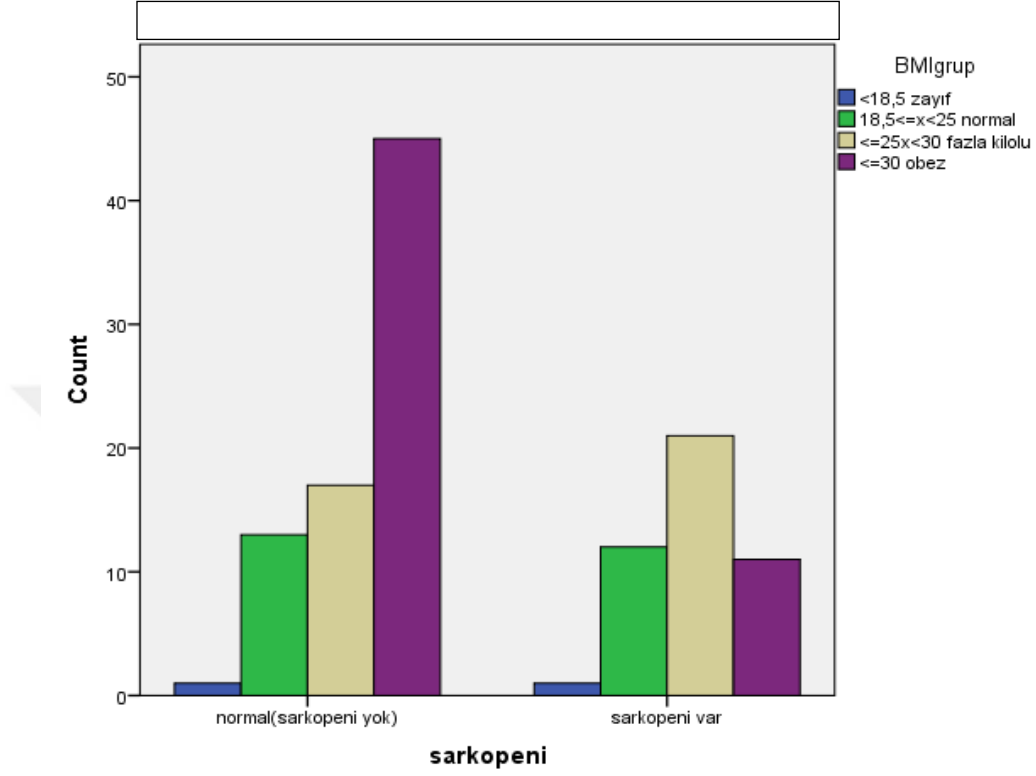
Çizelge 4.6: Hastaların Fiziksel Durum, Fonksiyon ve Aktivite Düzeyleri

	Sarkopenik	Sarkopenik olmayan	Sonuç
HAQ	$0,40 \pm 0,26$	$0,26 \pm 0,30$	$p < 0,001 *$
IPAQ MET-dk/hf	$1201,6 \pm 339,6$	$1882,5 \pm 665,2$	$p < 0,001 *$
IPAQ oturma süresi	$516,0 \pm 78,2$	$452,3 \pm 78,6$	$p < 0,001 *$
BMI	$27,5 \pm 4,5$	$30,7 \pm 5,8$	$p = 0,003 *$
Vücut yağ yüzdesi	$48,3 \pm 7,1$	$32,0 \pm 10,7$	$p < 0,001 *$

* $p < 0,05$, istatistiksel olarak anlamlı

BMI kategorilerine göre sarkopeni oranları karşılaştırıldığında normal ve fazla kilolu olan grupta sarkopeni oranları önemli ölçüde daha yüksek bulundu. ($p < 0,05$) (Şekil 4.1)

Şekil 4.1: BMI Kategorilerine Göre Sarkopeni Dağılımı



	Sarkopenik	Sarkopenik olmayan
x <18,5 zayıf	1 (%2,2)	1 (%1,3)
18,5≤ x <25 normal	12 (%26,7)	13 (%17,1)
25≤ x <30 fazla kilolu	21(%46,7)	17 (22,4)
x ≥30 obez	11 (24,4)	45 (59,2)

p = 0,003*

5. TARTIŞMA

Genel olarak yaşlanmayla birlikte ağırlıklı olarak kas kütlesi olmak üzere yağ dışı kütlede azalma, dolayısıyla kas gücü ve enduransta azalma gözlenmektedir (4). Kas kütlesi ve fonksiyonundaki azalma mobilite bozuklukları, artmış düşme riski, günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık, otonomi kaybı ve mortalite artışı ile ilişkili olup sağlık sisteminde ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır (158).

Romatoid artrit farklı klinik fenotiplerde ortaya çıkabilen, eklemlerin kronik inflamasyonu ile karakterize kronik, sistemik, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır (1). RA hastalığının seyrinde takip esnasında üzerinde az durulan konulardan bir tanesi beden kompozisyonunda meydana gelen değişimdir. RA; ciddi organ yetmezlikleri, malignensiler gibi kas kütlesinde azalma yapan önemli hastalıklardan bir tanesidir (6,7).

Aynı yaştaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında RA'lı hastaların kas gücünde %25-70 oranında azalma gösterilmiştir (82). Kas güçsüzlüğünün nedeni genellikle eklem inflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisidir ve en çok interosseöz kaslarda ve quadriseps kasında gözlenir (83). Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin artışı, kas hücrelerinde protein sentezinin azalması, fiziksel aktivitenin azalması, düşük protein alımı ve artmış insülin direncinin kas kaybında önemli rolü olduğu düşünülmektedir (84).

RA kadınlarda daha sık görülmektedir. Beden kompozisyonu ve yaşla birlikte değişimi kadınlarda erkeklere göre daha farklı olmaktadır. Bununla birlikte RA'lı kadınlarda sarkopeni sıklığı ve ilişkili faktörleri araştıran çalışma sayısı az olup, hasta sayısı ve araştırılan ilişkili faktörler kısıtlıdır (9). Bu çalışmada RA tanısı ile takip edilmekte olan kadın hastalarda sarkopeni oranlarının tespit edilmesi ve buna etki eden faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 45 tane sarkopenik hasta saptanmış olup tüm hastalara oranı %37,2 bulunmuştur. Ülkemizde Doğan ve arkadaşlarının (9) DXA yöntemi kullanarak yaptığı bir çalışmada RA'lı kadınlarda sarkopeni oranı %43.3 olarak

saptanmıştır. Çalışmalarında sarkopenik olan ve olmayan grubun ayrımında Janssen ve ark. (200) tarafından önerilen “ $SMI \leq 5,75 \text{ kg/m}^2$ ” değerini cut off noktası olarak belirlemişler. Janssen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu değer belirlenirken BIA kullanılması ve sarkopeni tanımı arasındaki farklılık çalışmamızda sarkopeni oranının daha düşük saptanmasına neden olmuş olabilir. Ngeuleu ve arkadaşlarının (201) DXA yöntemi kullandığı ve kadınlarda cut off noktasını “ $SMI \leq 5,5 \text{ kg/m}^2$ ” olarak belirledikleri bir çalışmada, bizim sonuçlarımıza benzer şekilde 107 kadın hastada sarkopeni oranı %37,3 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda sarkopenik olan grupta yaş ortalaması 55,2 iken sarkopenik olmayan grupta 57,3 olarak saptanmıştır. Sarkopeninin yaşla birlikte artması beklenirken bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki bulunmamış olup, sarkopeni olmayan grupta ortalama yaş daha yüksekti. Benzer şekilde Ngeuleu ve ark. (201) yaptığı çalışmada ortalama yaş sarkopenik olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde($p = 0.044$) daha yüksek bulunmuştur. Giles ve ark. (161) tarafından yapılan bir çalışmada gruplar arasındaki yaş ortalamasında anlamlı bir ilişki bulunamamış.

Birçok çalışmada steroid, csDMARD ve biyolojik ilaç kullanımı ile sarkopenik olma durumu karşılaştırılmış ve anlamlı fark bulunmamıştır (9, 161, 201). Bizim çalışmamızda da iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi. Sadece rituksimab kullanan hasta sayısı sarkopenik grupta anlamlı olarak daha fazlaydı. Steroid tedavisinin kas sistemi üzerine yan etkileri olmasına rağmen çalışmamızda anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bunun nedeni steroid tedavisinin antiinflamatuvar etkisi ve bunun sarkopeniden koruyuculuğu nedeni ile olabilir. Yine mevcut kullanım yerine kümülatif doz olarak değerlendirilmesi anlamlı sonuçları ortaya koyabilir. Yüksek hastalık aktivitesinde sarkopeninin daha yüksek olması ve RTX’in genellikle tedavi yanıtı az hastalarda tercih edilmesi RTX grubunda daha fazla oranda sarkopeniye neden olmuş olabilir. RTX kullanan hasta sayısının az olması da bu sonuca neden olmuş olabilir. Daha büyük gruplarda yapılacak karşılaştırma daha sağlıklı sonuçlar verebilir.

Diyabetes mellitusun sarkopeni parogenezinde rol oynadığı ve hastalığın şiddeti ile sarkopeni arasında ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (202,

203). Castillo ve ark. (204) tarafından yapılan bir çalışmada hipertansiyon ve diyabetes mellitus ile sarkopeni arasında ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda DM ve HT oranları her iki grupta benzer bulundu. Hastalıkların şiddetinin, süresinin ve komplikasyonlarının irdelenmemesi ve hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuçlar ortaya çıkmış olabilir. ACE inhibitörü kullanan hastaların kas kütlesinde ve fiziksel performansında yaşla birlikte azalmanın daha az olduğu gösterilmiştir (195, 196). Bizim çalışmamızda ACE inh. veya ARB kullanan hastalar birlikte ele alınmış olup iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Ngeuleu ve ark. (201) yaptığı çalışmada sarkopenik olanlar ve olmayanlar arasındaki hastalık sürelerini benzer bulmuşlardır. Benzer şekilde Dao ve ark. (205) tarafından yapılan bir çalışmada anormal vücut kompozisyonları ile hastalık süresi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Ancak Dao ve ark. yaptığı çalışmaya sadece hastalık süresi 3 yıl altında olan RA olguları almışlardır. Torii ve ark. (206) yaptığı yakın tarihli bir çalışmada ise hastalık süresi sarkopenik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yüksek hastalık süresi, daha uzun süre inflamatuvar yüke maruz kalınması nedeniyle sarkopeniyi açıklayabilir. Bizim çalışmamızda hastalık süreleri karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark yoktu.

Hastalığın aktivasyon durumunu sorgulamak amacıyla hastalar eklem ağrısı şiddeti (VAS ile), sabah tutukluğu süresi, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ESH ve CRP düzeyi, DAS28-S ve DAS28-CRP ile değerlendirildi. İki grup arasında ESH ve CRP düzeyleri benzerdi. Diğer parametreler ise sarkopenik grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Visser ve ark. (8), Schaap ve ark. (166) yaptıkları çalışmalarda CRP düzeylerinde artış ile kas kütlesi ve kas gücünde azalma olduğunu göstermiştir. RA hastalarında yapılan çalışmalarda Doğan ve ark. (9), Giles ve ark. (161) CRP düzeylerini sarkopenik grupta daha yüksek bulmuşlardır. Ngeuleu ve ark. (201) yaptığı çalışmada CRP düzeyleri sarkopenik grupta daha yüksek, ESH düzeylerini ise benzer düzeyde bulmuşlardır. ESH ve CRP düzeylerinin başka koşullardan etkilenmesi, sadece tek bir değer ile değerlendirme yapılması ve kan seviyelerinin birkaç gün içinde bile büyük değişimler gösterebilmesi nedeniyle anlamlı fark bulunmamış olabilir.

Birçok çalışmada DAS28 ile sarkopeni arasındaki ilişki gösterilmiştir (205, 207). Ngeuleu ve ark. (201) yaptığı çalışmada erkek RA olgularında sarkopenik grupta DAS28 önemli oranda yüksekken, kadın RA hastalarında DAS28 ile anlamlı bir ilişki bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda DAS28 skorları sarkopenik olgularda önemli ölçüde daha yüksekti.

Çalışmamızda RF ve Anti-CCP düzeyleri sarkopenik grupta daha yüksekti fakat aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dao ve ark. (205) RF pozitifliği ile sarkopeni arasında bir ilişki göstermişken, Giles ve ark. (161) ve Ngeuleu ve ark. (201) yaptıkları çalışmalarda RF pozitifliği ile anlamlı bir ilişki saptamamışlar. Yine Ngeuleu ve ark. yaptığı çalışmada Anti-CCP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptanmamış.

HAQ skorları sarkopenik grupta anlamlı derecede yüksek bulundu. HAQ skorlarında yükseklik ile sarkopeni arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (161, 205). Fiziksel aktivite düzeyleri değerlendirildiğinde IPAQ haftalık MET-dk değerleri sarkopenik olmayan grupta önemli ölçüde daha yüksek saptandı. Fiziksel aktivitenin diğer bir göstergesi olan günlük oturma süreleri sarkopenik grupta daha yüksekti ve fiziksel inaktivite ile sarkopeni arasındaki güçlü ilişkiyi gösteriyordu. Dao ve ark. (205) yaptıkları çalışmada günlük bilinçli egzersiz yapan hastalarda ve daha az televizyon izleyenlerde daha az sarkopeni görüldüğünü göstermişlerdir. HAQ fiziksel fonksiyonlarındaki kısıtlılığın değerlendirildiği bir ölçektir. Fiziksel inaktivite sarkopeniye neden olabileceği gibi, sarkopeni de fiziksel inaktiviteye neden olabileceği dikkate alınmalıdır.

Yapılan çalışmalarda sarkopenik olan hastalarda, sarkopenik olmayan gruba göre daha düşük BMI değerleri saptanmış. Yine benzer şekilde sarkopeni oranı BMI'ye göre normal ve fazla kilolu olan hastalarda obez hastalara oranla daha sık gözlenmiştir (9, 161, 201). Bizim saptadığımız sonuçlarda da BMI değerleri sarkopenik grupta anlamlı düzeyde daha düşük saptandı. Sarkopeni oranı normal ve hafif kilolu olan hastalarda obez hastalara göre anlamlı derecede daha fazlaydı.

Çalışmamızda vücut total yağ yüzdesi sarkopenik grupta daha yüksek düzeydeydi. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda yağ yüzdesindeki artışın sarkopeni riskini arttırdığı gösterilmiştir (201). Sarkopenik hastalarda vücut yağ

oranının yüksek olması kas dokusunun yağ ve bağ dokusu ile infiltrasyonu ile ilişkili olabilir. Kas kütlesi az olan hastalarda matematiksel olarak yağ yüzdesinin daha fazla bulunması da bu sonuca katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Sadece RA hastaları çalışmaya alınmış olup kontrol grubu yoktur. Yine hasta grupları sadece tek merkezden toplanmış ve sadece kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Sarkopenik grup sadece SMI sonuçlarına göre kategorize edilmiştir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup daha güçlü bir neden-sonuç ilişkisi ortaya koyabilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Sarkopeni primer olarak yaşlanma ile ilişkilendirilse de romatoid artrit sekonder sarkopeniye yol açan nedenlerden biri olarak göze çarpmaktadır. Sonuç olarak, bu çalışma ile RA hastalarının önemli bir kısmında sarkopeni olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda eklem ağrısı ve sabah tutukluğu, DAS28, HAQ, fiziksel aktivite skorları, BMI ve vücut yağ yüzdesi ile sarkopeni arasındaki ilişki gösterilmiştir. Sarkopeni ile ilişkili olabilecek faktörlerden DM varlığı, steroid ve biyolojik ilaç kullanımı, ESH ve CRP yüksekliği, RF ve Anti-CCP pozitifliği ile gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda RA hastalarının %37,2'sinde sarkopeni saptanmıştır. Özellikle aktif hastalığı olan, kötü HAQ skorları olan ve fiziksel olarak inaktif kişilerde bu oran daha fazlaydı. Obez hastalara oranla normal ve fazla kilolu hastalarda sarkopeni riski daha yüksek saptanmış olup, bu gruptaki fiziksel disabileden sarkopeni sorumlu olabilir. Düzenli egzersiz programları ve fiziksel aktivite düzeylerinin arttırılması ile sarkopeninin önlenebileceği söylenebilir. Sarkopeninin –özellikle sekonder- mekanizmasının anlaşılması, sekonder sarkopeni için tanı kriterlerinin oluşturulması ve bu hasta gruplarında yapılacak olan prospektif çalışmalar ile daha sağlıklı ve güçlü sonuçlar elde edilebilir.

7. ÖZET

Genel olarak yaşlanmayla birlikte ağırlıklı olarak kas kütlesi olmak üzere yağ dışı kütlerde azalma, dolayısıyla kas gücü ve enduransta azalma gözlenmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda RA başta olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıkların sarkopeniye yol açtığı gösterilmiştir. Fakat RA hastalığının seyrinde beden kompozisyon değişimleri üzerinde az durulan konulardan bir tanesidir.

2010 ACR/EULAR RA klasifikasyon kriterlerine göre belirlenmiş, 40-72 yaş aralığında 121 kadın hastanın dahil edildiği kesitsel bir çalışma yürütüldü. Olguların kas kütlesi DXA yöntemi ile ölçülerek iskelet kası indeksi (SMI) $\leq 5.5 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar sarkopenik olarak tanımlandı. Sarkopenik olan ve olmayan hastalar iki gruba ayrılarak ilişkili faktörler incelendi. Hastaların eşlik eden komorbiteleri ve ilaç kullanımı sorgulandı. Hastalık süresi, RA için kullandığı ilaçlar, eklem ağrısı, sabah tutukluğu, hassas ve şiş eklem sayıları, ESH ve CRP düzeyleri, RF ve Anti-CCP titreleri kayıt edildi. DAS28 ve HAQ skorları, fiziksel aktivite düzeyleri (IPAQ-kısa form ile). Hastaların BMI ölçümü yapıldı ve Dünya Sağlık Örgütü(WHO)'ne göre sınıflandırıldı.

Çalışmamızda 45 hastada sarkopeni saptanmış olup tüm hastalara oranı %37,2 bulunmuştur. Sarkopenik hastalarda BMI ortalaması daha düşüktü; normal veya fazla kilolu olan hastalarda sarkopeni oranı obez hastalara göre anlamlı derecede daha yüksekti ($p<0,05$). Eklem ağrı şiddeti, sabah tutukluğu süresi ve hastalık aktivasyon skorları (DAS28) sarkopenik hastalarda daha yüksekken ($p<0,05$); ESH ve CRP düzeyleri, RF ve Anti-CCP seropozitifliği ile gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$). HAQ skorları sarkopenik grupta çok anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Fiziksel aktivite seviyeleri sarkopenik grupta çok anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($p<0,001$). Gruplar arasında, DM varlığı, steroid, csDMARD ve biyolojik DMARD kullanımı açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Sarkopenik grupta 9 hasta (%20) rituksimab kullanıyorken, non-sarkopenik grupta 5 hasta (%6,7) rituksimab kullanıyordu ($p=0,028$).

Sonuç olarak çalışmamızda RA'lı hastaların yaklaşık üçte birinde sarkopeni vardı. BMI normal veya fazla kilolu olan hastalarda, obez hastalara göre sarkopeni oranının daha yüksek olduğu gösterildi. Aktif hastalığı olan olgularda, HAQ skoru yüksek olanlarda ve fiziksel aktivitesi düşük olan hastalarda sarkopeni oranı daha yüksek bulundu.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, sarkopeni, hastalık aktivitesi, fiziksel aktivite

8. ABSTRACT

In General, with aging, there is a decrease in the non-fat mass, predominantly muscle mass, thereby decreasing muscle strength and endurance. Recent studies have shown that chronic inflammatory diseases, especially RA, lead to sarcopenia. But in the course of RA's disease, body composition changes are one of the few issues.

A cross-sectional study of 121 female patients between the ages of 40-72, which was determined according to the 2010 ACR / EULAR RA classification criteria, was conducted. Patients with skeletal muscle index (SMI) ≤ 5.5 kg/m² were defined as sarcopenic by measuring the muscular mass of the patients with the DXA method. Patients with and without sarcopenia were divided into two groups and the associated factors were investigated. Concurrent comorbidities and drug use were questioned. The duration of the disease, medications used for RA, joint pain, morning stiffness, tender and swollen joint counts, ESR and CRP levels, RF and Anti-CCP titers were recorded. DAS28 and HAQ scores, physical activity levels (with IPAQ-short form) were calculated. BMI was measured and classified according to the World Health Organization (WHO).

In our study, sarcopenia was detected in 45 patients and the ratio was 37.2% to all patients. The mean BMI was lower in patients with sarcopenia; the rate of sarcopenia was significantly higher in patients with normal BMI or overweight than in obese patients ($p < 0.05$). While joint pain severity, morning stiffness and disease activation scores (DAS28) were higher in patients with sarcopenia ($p < 0.05$); no significant difference was found between ESR and CRP levels, RF and Anti-CCP seropositivity. HAQ scores were significantly higher in the sarcopenic group ($p < 0.001$). Physical activity levels were significantly lower in the sarcopenic group ($p < 0.001$). Between the groups, there was no significant difference in the presence of DM, steroid, csDMARD and biological DMARD use ($p > 0.05$). Nine patients (20%) used rituximab in the sarcopenic group and 5 patients (6.7%) were using rituximab in the non-sarcopenia group. ($P < 0.05$).

In conclusion, in our study, approximately one third of RA patients had sarcopenia. In patients with normal BMI or overweight, the rate of sarcopenia was higher than obese patients. The rate of sarcopenia was higher in patients with active disease, high HAQ scores and low physical activity.

Keywords: Rheumatoid arthritis, sarcopenia, disease activity, physical activity

9. KAYNAKLAR

1. Ergin S. Romatoid Artrit. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (edt). Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2016; 1803-1817.
2. Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21:871-883.
3. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population based study. Arthritis Rheum 2005;52:722-732.
4. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing. 2010;39:412-423.
5. Abbasi F, Brown BW Jr, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2002;40:937-43.
6. Von Haeling S, Anker MS, Anker SD. Prevalance and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA and Japan: facts and numbers update 2016. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2016;7:507-509.
7. Targowski T. Sarcopenia and rheumatoid arthritis. Reumatologica 2017;55:84-87.
8. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, 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;57:326-332.
9. Doğan SC, Hizmetli S, Hayta E, Kaptanoğlu E, Erselcan T, Güler E. Sarcopenia in women with rheumatoid arthritis. Eur J Rheumatol 2015 Jun;2(2):57-61.
10. Wijbrandts CA, Tak PP. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis. Mayo Clin Proc, 2017 Jul;92(7):1129-1143.

11. Alunno A, Gerli R, Giacomelli R, Carubbi F. Clinical, Epidemiological, and Histopathological Features of Respiratory Involvement in Rheumatoid Arthritis. *Biomed Res Int*, 2017;2017:7915340.
12. O'dell JR. Rheumatoid arthritis. In: Goldman L, Ausiello D (Eds.). *Cecil textbook of medicine*. 22nd ed. Philadelphia: Saunders Co 2004; p.1644-54.
13. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4: 265-272
14. Tuncer T, et al., Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis in Turkey: A Nationwide Study. 2018.
15. Kacar C, et al., Prevalence of rheumatoid arthritis in Antalya, Turkey. *Clin Rheumatol*, 2005. 24(3): p. 212-4.
16. Bathon J, Tehlirian C. Rheumatoid arthritis clinical and laboratory manifestations. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, et al., eds. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. New York, NY: Springer; 2008: 114-121.
17. Cutolo, M. Androgens in rheumatoid arthritis: when are they effectors? *Arthritis Res Ther*, 2009. 11(5): p. 126.
18. Fresko İ. Romatoid Artrit Etiyoloji ve Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:7-11
19. Lee DM, Weinblatt ME, Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001. 358(9285): p. 903-11.
20. Lawrence JS. Heberden Oration, 1969. Rheumatoid arthritis—nature or nurture? *Ann Rheum Dis*. 1970;29:357-379.
21. del Junco D, Luthra HS, Annegers JF, et al. The familial aggregation of rheumatoid arthritis and its relationship to the HLA-DR4 association. *Am J Epidemiol*. 1984;119:813-829.
22. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(3):141–153.
23. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum*. 2000;43:30-37.

24. Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy Shaun. Volume 2, seventh edition, United States: Elsevier Saunders 2005; 996-1042.
25. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987;30:1205-1213.
26. Khani-Hanjani A, Lacaille D, Horne C, Chalmers A, Hoar DI, Balshaw R, et al: Expression of QK/QR/RRRAA or DERA A motifs at the third hypervariable region of HLA-DRB1 and disease severity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 202, 29: 1358-65.
27. Oliver JE, Silman AJ. Risk factors for the development of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2006;35(3):169-74.
28. Hutchinson D, Moots R. Cigarette smoking and severity of rheumatoid arthritis *Rheumatology (Oxford)* (2001) 40 (12): 1426-1427.
29. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, et al., Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Annals of the rheumatic diseases*, 2008. 67(10): p. 1488-1492.
30. Padyukov L, Silva C, Stolt P, Klareskog L. A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3085-3092.
31. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds.). *Rheumatology* 3rd ed. Toronto: Mosby; 2003. p.757-63.
32. Doria, A, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y. Infections, rheumatism and autoimmunity: the conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmun Rev*, 2008. 8(1): p. 1-4.
33. Wegner, N, Wait R, Sroka A, Eick S, Nguyen KA, Lundberg K, et al., Peptidylarginine deiminase from *Porphyromonas gingivalis* citrullinates human fibrinogen and alpha-enolase: implications for autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2010. 62(9): p. 2662-72.

34. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, Pizzorni C, Cravotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*, 2002. 966: p. 131-42.
35. 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
36. Bankhead C, Silman A, Barrett B, Scott D, Symmons D. Incidence of rheumatoid arthritis is not related to indicators of socioeconomic deprivation. *J Rheumatol*. 1996;23(12):2039-2042.
37. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, Frisch M. Socioeconomic status and risk of rheumatoid arthritis: a Danish case-control study. *J Rheumatol*. 2006;33(6):1069-1074.
38. Bengtsson C, Nordmark B, Klareskog L, Lundberg I, Alfredsson L; EIRA Study Group. Socioeconomic status and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1588-1594.
39. Cooper GS. Occupational exposures and risk of rheumatoid arthritis: continued advances and opportunities for research. *J Rheumatol*, 2008. 35(6): p. 950-2.
40. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 2011. 365(23): p. 2205-2219.
41. Wislowska M. Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Przegl Lek*, 1996. 53 (10): p. 755-60.
42. Kasama T, Isozaki T, Takahashi R, Miwa Y. Clinical effects of tocilizumab on cytokines and immunological factors in patients with rheumatoid arthritis. *Int. Immunopharmacol*. 2016; 35:301-306.
43. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 963-970.
44. Brennan FM, McInnes IB. Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*, 2008. 118(11): p. 3537-45.

45. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol*, 1996. 14: p. 397-440.
46. Wood NC, Symons JA, Dickens E, Duff GW. In situ hybridization of IL-6 in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, 1992. 87(2): p. 183-9.
47. Direskeneli H. Romatoid Artrit Etiyopatogezi, ed. V. Hamuryudan. 2002, Ankara.
48. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 1996; 44: 13-22
49. Hamuryudan V. Romatoid Artrit: Klinik Bulgular. *Türkiye Klinikleri J Immunology-Rheumatology* 2001;1:4-7
50. Elliot JR, O'Dell J. Romatoid Artrit. Sterling G West MD. Çeviri ed: Şirinoğlu I. Romatolojinin Sırları. Nobel Tıp Kitabevleri 2005:117-128
51. Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit kliniği. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(25): 12-17.
52. Brasington RD. Rheumatoid arthritis and Other Synovial Disorders: Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MF, eds. *Rheumatology*. 5th ed. Mosby, Philadelphia: Mosby, Elsevier, 2011. p.829-838
53. O'Dell JR, Imboden JB, Miller LD (çeviri: Tansu Arasıl). Romatoid Artrit, in: Imboden J B, Hellmann D B, Stone J H, *Current Romatoloji Tanı ve Tedavi*. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2014, 139-155.
54. Çetin Yıldırım G. Romatoid Artritin Klinik Bulguları ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012; 5(2): 15-20.
55. Toyoma S, Tokunaga D, Fujiwara H, Oda R, Kobashi H, Okumura H, et al. Rheumatoid arthritis of hand: a five-year longitudinal analysis of clinical and radiographic findings. *Mod Rheumatol*. 2014;24(1):69-77.
56. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *European journal of radiology*, 1998;27: p. S18-S24.
57. Renna R, Plantone F, Plantone D. Atlantoaxial subluxation in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2013; 40(11):1925
58. Hatemi G, Yazıcı H. Romatoid Artrit Klinik Belirti ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2009;2:1-11.

59. Nomura A, Fujita Y, Haji Y, Yamaguchi M, Tomino T, Watanabe T, et al. Clinical images: Baker's cyst in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):774
60. Brooks F, Hariharan K. The rheumatoid forefoot. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2013;6(4):320-7
61. Turesson C, Jacobsson LT. Epidemiology of extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(2):65-72.
62. Turesson C, Matteson EL. Rheumatoid Arthritis and Other Synovial Disorders: Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 5th ed. Mosby, Philadelphia: Mosby, Elsevier, 2011. P.839-848.
63. Turesson C, Weyand CM, Matteson EL. Genetics of rheumatoid arthritis: is there a pattern predicting extraarticular manifestations? *Arthritis Rheum*. 2004;51(5):853-863.
64. Ziff M. The rheumatoid nodule. *Arthritis & Rheumatism*. 1990;33(6):761-7.
65. Turesson C. Extra-articular rheumatoid arthritis. *Curr opin Rheumatol* 2013, 25:360-366
66. Garcia Patos V. Rheumatoid Nodule. *Semin Cutan Med Surg* 2007; 26(2): 100-7
67. Campion G, Maddison PJ, Goulding N, James I, Ahern MJ, Watt I, et al. The Felty syndrome: a case-matched study of clinical manifestations and outcome, serologic features, and immunogenetic associations. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69:69-80.
68. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis & Rheumatology*, 2004. 50(6): p. 1740-1751.
69. Turesson C, Matteson EL. Extraarticular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement, in *Rheumatology: Sixth Edition*. 2014, Elsevier Inc.
70. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med* 2010;31:451-478.

71. Nannini C, Ryu JH, Matteson EL. Lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:340-346.
72. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological finding in nine patients. *Eur Respir J*. 2000;15(2):373-81.
73. Hara KS, Ballard DJ, Ilstrup DM, Connolly DC, Vollertsen RS. Rheumatoid pericarditis: clinical features and survival. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69(2): 81-91.
74. Shimaya K, Kurihashi A, Masago R, Kasanuki H. Rheumatoid arthritis and simultaneous aortic, mitral, and tricuspid valve incompetence. *International journal of cardiology*, 1999. 71(2): p. 181-183.
75. Young A, Koduri G. Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2007. 21(5): p. 907-927.
76. Midtbø H, Gerdt E, Kvien TK, Olsen IC, Lønnebakken MT, Davidsen ES, et al. The association of hypertension with asymptomatic cardiovascular organ damage in rheumatoid arthritis. *Blood Press* 2016; 28: 1-7.
77. Zlatanovic G, Veselinović D, Cekić S, Zivković M, Dorđević-Jocić J, Zlatanović M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010;10(4):323–7.
78. Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Kautiainen H, Hakala M. Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. *Rheumatology*. 1999;38(6):499-503.
79. Turesson C, Englund P, Jacobsson LT, Sturfelt G, Truedsson L, Nennesmo I, et al. Increased endothelial expression of HLA-DQ and interleukin 1 alpha in extra-articular rheumatoid arthritis. Results from immunohistochemical studies of skeletal muscle. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1346-1354
80. Yalçın P. Romatoid Artrit Klinik Özellikleri. Harris ED, Budd CR, Firestein GS çeviri editörü: Arasıl T. Kelley Romatoloji 7. baskı. Ankara Güneş Kitabevi 2006;66:1043-1078
81. Messina OD. Pathogenesis of secondary osteoporosis. XIX ILAR Congress of Rheumatology. *Proceeding* 1997:398-39.

82. Ekdahl C, Broman, G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. *Ann. Rheum. Dis.* 1992; 51: 35–40.
83. Bacon PA. Extra-Articular Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, eds. *Arthritis and Allied Conditions*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993: 811-840
84. Teixeira Vde O, Filippin L, Xavier RM. Mechanisms of muscle wasting in sarcopenia. *Revista brasileira de reumatologia*, 2012. 52(2): p. 252-259.
85. Ergin, S. Romatoid Artritite Etiyopatogenez ve Patoloji, in Romatoloji, Y.P. Ataman Ş. Editor. 2012: Ankara. p. 457-468.
86. Conrad K, Roggenbuck D, Reinhold D, Dörner T. Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies. *Autoimmun Rev*, 2010. 9(6): p. 431-5.
87. Chen PP, Fong S, Carson DA. Rheumatoid factor. *Rheum Dis Clin N Am* 1987;13:545-568.
88. Colglazier CL, Sutej PG. Laboratory testing in the rheumatic diseases. *Southern Medical Journal* 2005; 98: 185-191.
89. Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, et al. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2007;146(11):797-808.
90. Gür A, Oktayoğlu P. Romatoid Artritite Laboratuvar Bulguları, In: Ataman Ş, Yalçın P (eds). *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012, p. 499-505.
91. Lindqvist E, Eberhardt K, Bendtzen K, Heinegård D, Saxne T. Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(2): 196-201.
92. Dubucquoi S, Solau- Gervais E, Lefranc D, Marguerie L, Sibilia J, Goetz J, et al. Evaluation of anticitrullinated filaggrin antibodies as hallmarks for the diagnosis of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 145-9.
93. Masson- Bessieere C, Segbag M, Girbal- Neuhauser E, Nogueira L, Vincent C, Senshu T, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha and beta chains of fibrin. *J Immunol* 2001; 166: 4177- 84.

94. Bergline E, Panyukov I, Sundin U, Hallmans G, Stenlund H, Van Venrooij WJ, et al: A combination of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) and HLA- DRBI locus antigens is strongly associated with future onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*: 2004; 6, R 303- 8.
95. Kroot E, Jong BD, Leeuwen MV. The prognostic value of anticyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis rheum* 2000. 43: p. 1831-1835.
96. Soderlin MK, Kastbom A, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M, Strandberg G, Skogh T. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) and levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in early arthritis: relation to diagnosis and disease activity. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 185-8.
97. Volanakis J. Acute-Phase Proteins in Rheumatic Disease. Koopmann WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology.*, in Lippincot Williams & Wilkins;. 2001. p. 504-35.
98. Otterness IG. The value of C-reactive protein measurement in rheumatoid arthritis. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1994. Elsevier.
99. Ballou S, Kushner I. Laboratory Evaluation of Inflammation. in *Kelley's Textbook of Rheumatology.*, E. Haris, Editor. 2005.
100. Hobbs K. Laboratory evaluation. in *Starling G West, R. Secrets.*, Editor. 2003: Philadelphia. p. 52.
101. Firestein GS, Kelley WN, Budd RC. *Kelley's textbook of rheumatology*. Vol. 1. 2012: Elsevier Health Sciences.
102. Robert E. Moore. Immunochemical Methods. Kenneth D. McClatchey. *Clinical Laboratory Medicine* 2003;213-259.
103. Shmerling R. Diagnostic tests for rheumatic disease: clinical utility revisited. *South Med J.*, 2005. 98 (7): p. 704-11
104. Hamuryudan V. Romatoid Artrit. in: Süleymanlar İ, İliçin G, Biberoğlu K, Serhat Ünal (edt). *İç Hastalıkları 3.baskı*. Ankara: Güneş kitabevi; 2012,419-3:2497-2505.
105. Tan YK, Conaghan PG. Imaging in rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 2011. 25(4): p. 569-584.

106. Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, et al. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Annals of the rheumatic diseases*, 2006. 65(5): p. 595-600.
107. Farrant Jm, O'connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis part 1: Synovitis. *Skeletal Radiol* 2007; 36: 269-279.
108. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988;31(3):315-24.
109. Klareskog L, Catrina A, Paget S. Rheumatoid Arthritis. *Lancet*, 2009. 373: p. 659-72.
110. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatology*, 2010. 62(9): p. 2569-2581.
111. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis care & research*, 2011. 63(S11).
112. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified diseases activity scores that include twenty eight joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995, 38 (1): 44-8.

113. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission Rheumatology, Volume 51, Issue suppl_6, 1 December 2012, Pages vi16–vi20
114. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol*, 2003. 30(1): p. 167-78.
115. Tıkız C. Romatoid Artritte Görüntüleme, in *Romatoloji*, Y.P. Ataman Ş., Editor. 2012: Ankara. p. 507-529.
116. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23 year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism* 1998. 41 (6): p. 1072-82.
117. Sokka T, Kautiainen H, Möttönen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *Journal of rheumatology*, 1999. 26: p. 1681-5
118. Combe B, Dougados M, Goupille P, Cantagrel A, Eliaou JF, Sibilia J, et al. Prognostic factors for radiographic damage in early rheumatoid arthritis: a multiparameter prospective study. *Arthritis Rheum* 2001. 44 p. 1736-43.
119. Wolfe F. A reappraisal of HAQ disability in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000. Dec;43 (12): p. (12):2751-61.
120. Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2000. 39 (1): p. 24-9.
121. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA, et al. The predictive value of anti-cyclic citrullinated Peptide antibodies in early arthritis. *J Rheumatol* 2003. 30: p. 1691-95.
122. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Sluiter WJ, van Riel PL, Kuper IH, van de Putte LB, et al. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system. *J Rheumatol*, 1997. Jan;24 (1): p. 20–7.

123. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2008;59(6): 762-84.
124. Morel J, Combe B. How to predict prognosis in early RA. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*, 2005. 19 (1): p. 137-146.
125. Myllykangas-Luosujarvi RA, Aho K, Isomaki HA. Mortality in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1995;25:193-202.
126. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1530-42.
127. Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:469-83.
128. Michaud K, Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:885-906.
129. Wegner E, Ammer K, Kolarz G, Kranjc I, Palkanyai E, Scherak O, et al. Predicting factors of severity of rheumatoid arthritis: a prospective multicenter cohort study of 172 patients over 3 years. *Rheumatol Int* 2007; 27:1041-8.
130. Onat AM. Romatoid Artrit Tedavisinin Genel Prensipleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*, 2012. 5(2): p. 73-78.
131. Kolarz G. Critical approach to spa treatment in rheumatic diseases. *Rheumatology in Europe* 1995; 24: 144-6.
132. Gren MJ, Gough AK, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D, et al. Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:83-8.
133. Kean WF, Buchanan WW. The use of NSAIDs in rheumatic disorders 2005: a global perspective. *Inflammopharmacology* 2005;13:343-70. 56
134. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nanace EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis with the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989; 16:585-91.
135. Isaacs J. *Oxford textbook of rheumatology*. 2013: Oxford University Press.

136. Kirwan JR, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(1): p. Cd006356.
137. Hoes JN, Jacobs JW, Verstappen SM, Bijlsma JW, Van der Heijden GJ. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(12): p. 1833-8.
138. Caplan L, Wolfe F, Russell AS, Michaud K. Corticosteroid use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcomes. *J Rheumatol* 2007;34:696-705.
139. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (6): 964-75.
140. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*, 2002;46(2):328-46.
141. Finckh A, Liang MH, van Herckenrode CM, de Pablo P. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, 2006. 55(6): p. 864-872.
142. Katz WA, Rothenberg R. Treating the patient in pain. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(22):516-27
143. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:960–977.
144. Battistone MJ, Williams HJ. Disease-modifying antirheumatic drugs 3: methotrexate. *Rheumatology*. Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 449-457.
145. Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, Gershwin ME. The use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:465-83.

146. Smolen JS, Alettaha D, Machold KP. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005; 19: 163-77.
147. Keystone E, Haraoui B. Disease modifying antirheumatic drugs 4:leflunomide, *Rheumatology*, Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 461-469.
148. Capell HA, Madhok R. Disease modifying antirheumatic drugs 2: sulfasalazine. *Rheumatology*, Editorler: Hochberg MC, Smolen JS, Silman AJ, Weinblatt ME, Weisman MH. 2008, Mosby. Cilt:1, sayfa: 437-447.
149. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis & Rheum* 2013; 65: 559-570.
150. Schulze-Koops H, Skapenko A. Biosimilars in rheumatology: A review of the evidence and their place in the treatment algorithm *Rheumatology* (Oxford). 2017 Aug; 56(Suppl 4): iv30–iv48.
151. Simmen BR, Bogoch ER, Goldhahn J. Surgery Insight: orthopedic treatment options in rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 May;4(5):266-73
152. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and clinical relevance. *J Nutr* 1997; 127:990-1.
153. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging* 2010; 5:217-28.
154. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998;147(8):755-63.
155. Faulkner JA, Larkin LM, Claflin DR, Brooks SV. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:1091-1096.
156. Doherty TJ. Invited review: aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95:1717-1727.

157. Rolland Y. Sarcopenia: Its Assessment, Etiology, Pathogenesis, Consequences and Future Perspectives. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 2008;7(12): 433-450
158. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:1-7.
159. Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract* 2012; 29 (Suppl 1):44-8.
160. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age ageing* 2013;42(3):378-84.
161. Giles JT, Ling SM, Ferrucci L, Bartlett SJ, Andersen RE, Towns M, et al. Abnormal body composition phenotypes in older rheumatoid arthritis patients: association with disease characteristics and pharmacotherapies. *Arthritis Care & Research*, 2008. 59(6): p. 807-815.
162. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing* 2014;43(6):748-59.
163. Shinohara M. Adaptations in motor unit behavior in elderly adults. *Current aging science*, 2011. 4(3): p. 200-208.
164. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin Nutr*. 2010;29:154-159.
165. Oswaldo R. Sarcopenia in rheumatoid cachexia: definition, mechanisms, clinical consequences and potential therapies. *Bras J Rheumatol* 2009;49(3):288-301
166. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass(sarcopenia) and strength. *Am J Med* 2006;119:9-17.

167. Lundberg IE, Nader GA. Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. *Nature clinical practice. Rheumatology*, 2008;4 (11): 597-604.
168. Walsmith J, Roubenoff R. Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol*. 2002; 85:89–99.
169. Roubenoff R, Freeman LM, Smith DE, Abad LW, Dinarello CA, Kehayias JJ. Adjuvant arthritis as a model of inflammatory cachexia. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:534–9.
170. Dayer JM. Interleukin 1 or tumor necrosis factor-alpha: which is the real target in rheumatoid arthritis? *J Rheumatol Suppl*. 2002; 65:10–5.
171. Abellan van Kan G, Cderbaum JM, Cesari M, Dahinden P, Fariello RG, Fielding RA, et al. Sarcopenia: biomarkers and imaging (International Conference on Sarcopenia research). *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15(10):834–46.
172. Abellan Van Kan G. Epidemiology and Consequences of Sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*;2009;13(8):708-712
173. Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, Sepúlveda D, Baumgartner RN, Pierson RN, et al. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol*. 1997;83(1):229–239
174. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di IA, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1851–60.
175. Halil M, Ülger Z, Arıoğul S. Sarkopeniye yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42:123-132
176. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al. Sarcopenia: an overview *Aging Clin Exp Res* (2017) 29:11–17
177. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994;49: M85–M94.

178. Working Group on Functional Outcome Measures for Clinical Trials. Functional outcomes for clinical trials in frail older persons: time to be moving. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 160–4.
179. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 251–9.
180. Savaş S. Sarkopeniden Korunma. *Ege Tıp Dergisi* 2015;54:46-50.
181. Frankel JE, Bean JF, Frontera WR. Exercise in the elderly: research and clinical practice. *Clin Geriatr Med* 2006; 22:256.
182. Misic MM, Rosengren KS, Woods JA, Evans EM. Muscle quality, aerobic fitness and fat mass predict lower-extremity physical function in community-dwelling older adults. *Gerontology* 2007; 53:260-6.
183. Taaffe DR, Duret C, Wheeler S, Marcus R. Once-weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:1214.
184. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: 0CD002759.
185. Wolfe RR, Miller S, Miller K. Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr* 2008; 27:675-84.
186. Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Degens H, El Hajj Fuleihan G, et al., Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporosis International*, 2013. 24(5): p. 1555-1566.
187. Rondanelli M, Klersky C, Terrocl G, Talluri J. Whey protein, aa, and vit.D supp. With physical activity increases fat free mass and strength, functionality and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr* 2016;103(3):830-40.
188. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Sanford AP, Aarsland A, Wolfe RR, et al. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4351-8.

189. McKee A, Morley JE, Matsumoto AM, Vinik A. SARCOPENIA: AN ENDOCRINE DISORDER? *Endocr Pract.* 2017 Sep;23(9):1140-1149
190. Gruenewald DA, Matsumoto AM. Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2003. 51(1): p. 101-115.
191. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast, cancer and mammography in healthy postmenopausal women-the women's health initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 289:3243-53.
192. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996; 124:708-16.
193. Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:2063-8.
194. Kalyani RR, Stein B, Valiyl R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:1299-310. Epub 2010 Jun 23.
195. Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, Fried LP, Chaves PH, Williamson J, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet* 2002; 359:926-30.
196. Di Bari M, van de Poll-Franse LV, Onder G, Kritchevsky SB, Newman A, Harris TB, et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:961-6.
197. Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*, 2004. 51(1): p. 14-9.

198. Sağlam M, Arıkan H, Savcı S, İnal-İnce D, Boşnak-Güçlü M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Percept Mot Skills* 2010;111(1):278-84.
199. Cho H, Kim MH, Kim HJ, Park JY, Ryu DR, Lee H, et al. Development and Validation of the Modified Charlson Comorbidity Index in Incident Peritoneal Dialysis Patients: A National Population-Based Approach. *Perit Dial Int*, 2017. 37(1): p. 94-102.
200. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints as associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol* 2004;159:413–421.
201. Ngeuleu A, Allali F, Medrare L, Madhi A, Rkain H, Hajjaj-Hassouni N. Sarcopenia in rheumatoid arthritis: prevalence, influence of disease activity and associated factors. *Rheumatol Int*. 2017 Jun;37(6):1015-1020.
202. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, et al., Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes*, 2006. 55(6): p. 1813-1818.
203. Andersen H, Nielsen S, Mogensen CE, Jakobsen J. Muscle strength in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2004. 53(6): p. 1543-1548.
204. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *American journal of preventive medicine*, 2003. 25(3): p. 226-231.
205. Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul;50(7):1250-8.
206. Torii M, Hashimoto M, Hanai A, Fujii T, Furu M, Ito H, et al. Prevalence and factors associated with sarcopenia in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2018 Sep 11:1-7.
207. El Maghraoui A, Sadni S, Rezqi A, Bezza A, Achemlal L, Mounach H Does rheumatoid cachexia predispose patients with rheumatoid arthritis to osteoporosis and vertebral fractures? *J Rheumatol* 2015;42:1556–1562