

**TC.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİ İLE**  
**GASTROKNEMİUS KAS SERTLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**DR. YEŞİM NERGİZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. ADEM KÜÇÜK**

**KONYA, 2025**



TC.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİ İLE  
GASTROKNEMİUS KAS SERTLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

DR. YEŞİM NERGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. ADEM KÜÇÜK

KONYA, 2025

## TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca bana rehberlik eden, değerli bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaőan, desteğini her daim yanımda hissettiğim tez danıőmanım sayın hocam Prof. Dr. Adem KÜÇÜK'e,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve rehberliğinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Baőkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm hocalarıma,

Tezimi hazırlarken her konuda yardımcı olan, tez hastalarımın ultrasonunu titizlikle yapan sayın hocam Doç. Dr. Pınar Diydem YILMAZ'a,

Asistanlık dönemimde yanımda olan uzman, asistan, hemőire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde emeği büyük olan tüm öğretmenlerime,

Bu yolculukta her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen, büyük bir sabırla bana rehberlik eden aileme en derin teőekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

### Romatoid Artritli Hastalarda Hastalık Aktivitesi ile Gastroknemius Kas Sertliği Arasındaki İlişki

Dr. Yeşim NERGİZ, Uzmanlık Tezi, Konya, 2025

**Amaç:** Romatoid artrit; etyolojisi net bilinmeyen, simetrik, inflamatuvar, periferik bir poliartrittir. Tipik olarak kıkırdak ve kemik erozyonu yoluyla eklem tahribatına yol açar. RA hastalarında %25-70 oranında kas zayıflığı ve düşük kas yoğunluğu izlenmektedir. RA'daki miyopatik özellikleri tanımlamak ve araştırmak amacıyla invazif olmayan kantitatif yöntemlerin kullanımı son yıllarda artış göstermeye başlamış olsa da bu yöntemler henüz yaygınlaşmamış ve standart bir değerlendirme aracı haline gelmemiştir. RA'da kasların biyomekanik durumuna yeni bir bakış açısı sunabilen ultrason kayma dalgası elastografisi (SWE) kullanılarak kaslar invazif olmayan bir şekilde değerlendirilebilir. Bu çalışma RA tanılı hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, hastalık aktivitesi ile gastroknemius kas sertliği arasında nasıl bir ilişki olduğunu anlamayı amaçlamıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğine başvuran RA tanısı olan 60 hasta ve 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. RA tanılı hastalar DAS28-CRP hastalık aktivite skoruna göre gruplandırılmıştır ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastalık aktivitesine göre gruplandırılan hastaların ve kontrol grubunun usg cihazı ile gastroknemius kas sertliğine bakılmıştır. Çalışma SGK kapsamında olmayan bağış usg cihazıyla yapılmıştır. Ultrasonda SWE tekniği kullanılarak gastroknemius kas sertliği ölçülmüştür. Hasta ve kontrol grubun boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grubun rutinde bakılan kan tetkikleri yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna fiziksel aktivitenin değerlendirilebilmesi açısından uluslararası fiziksel aktivite anketi olan IPAQ (kısa) anketinin doldurulması istenmiştir.

**Bulgular:** RA tanısı almış 60 hasta ve sağlıklı 60 kontrol grubu ile yürütülen çalışmamızda hastaların tümü kadındır. RA grubunun yaş ortalaması  $49,71 \pm 8,81$  yıl, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması  $47,29 \pm 5,18$  yıldır. RA grubunun VKİ ortalaması  $29,00 \pm 4,55$  kg/m<sup>2</sup>, sağlıklı kontrol grubunun VKİ ortalaması  $28,97 \pm 6,59$  kg/m<sup>2</sup>'dir. Gruplar arasında fiziksel aktivite düzeyi açısından bir fark yoktur ( $p > 0,05$ ). Gruplar arasında biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında lökosit, nötrofil, total protein, albümin, ESH ve CRP açısından anlamlı fark olduğu bulundu ( $p < 0,05$ ). Gastroknemius kas kalınlığı ve sertliği ölçüm sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması sonucunda RA'lı bireylerin sağ ve sol medial gastroknemius kas kalınlıkları sağlıklı bireylere göre düşük bulundu ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,016$ ). RA'lı bireylerin sol medial gastroknemius kas sertliğinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu bulundu ( $p = 0,028$ ). RA hastalarında gastroknemius kası kalınlığı ve sertliği ile klinik özellikler arasındaki ilişki incelendiğinde sağ ve sol medial gastroknemius kası kalınlığı ile ESH değeri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğu, sol gastroknemius kas sertliği ve ESH değeri arasında ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulundu ( $p < 0,05$ ). DAS28-CRP skoru ile hastalık aktivitesine göre sınıflandırılan RA hastalarının gastroknemius kası kalınlığı ve sertliğinin karşılaştırılması sonucunda remisyon/düşük hastalık aktivitesi olan RA hastalarında orta düzeyde hastalık aktivitesi olan RA hastalarına göre sol medial ve lateral gastroknemius kas kalınlıklarının daha fazla olduğu bulundu ( $p = 0,048$ ,

p=0,042). Remisyon/düşük hastalık aktivitesi olan RA hastalarında orta düzeyde hastalık aktivitesi olan RA hastalarına göre sağ medial ve lateral gastroknemius ve sol lateral gastroknemius kas sertliklerinin daha fazla olduğu bulundu (p<0,05).

**Sonuç:** Bu çalışmada romatoid artritli bireylerde gastroknemius kasının kalınlık ve sertlik özellikleri kayma dalgası elastografisi (SWE) ile değerlendirilmiş ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak hastalık aktivitesi ile ilişkisi incelenmiştir. RA grubunda kas kalınlığı azalmış, sertlik ise artmıştır. Kas parametreleri ile ESH düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar bulunurken CRP ve DAS28-CRP ile istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Düşük hastalık aktivitesine sahip bireylerde kas kalınlığı korunurken kasın bazı bölgelerinde sertlik artışı dikkat çekmiştir. Bulgular RA'nın inflamasyonun ötesine geçerek kas dokusunda yapısal değişikliklere yol açtığını ve SWE'nin bu değişimleri non-invaziv şekilde saptamada etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca kas sertliğinin yalnızca inflamasyon değil, postürel ve biyomekanik faktörlerden de etkilenebileceği kanaatine varılmıştır. Remisyon grubunda gözlenen daha iyi kas kalınlığı değerlerinin olası biyolojik ajan kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu durum biyolojik tedavilerin kas sağlığı üzerinde potansiyel olumlu etkileri olabileceğini gündeme getirmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** romatoid artrit, kas sertliği, hastalık aktivitesi, kayma dalgası elastografisi

## ABSTRACT

### Relationship Between Disease Activity and Gastrocnemius Muscle Stiffness in Patients with Rheumatoid Arthritis

Dr. Yeşim NERGİZ, Specialist Thesis, KONYA, 2025

**Objective:** Rheumatoid arthritis (RA) is a symmetric, inflammatory, peripheral polyarthritis of unknown etiology. It typically leads to joint destruction through cartilage and bone erosion. In RA patients, muscle weakness and low muscle density are observed in approximately 25–70% of cases. Although the use of non-invasive quantitative methods to define and investigate the myopathic features of RA has increased in recent years, these methods have not yet become widespread or established as standard assessment tools. Shear wave elastography (SWE), an ultrasound-based technique that offers a new perspective on the biomechanical status of muscles in RA, enables the non-invasive evaluation of muscles. This study aimed to investigate the relationship between disease activity and gastrocnemius muscle stiffness by comparing a group of patients diagnosed with RA to a healthy control group.

**Method:** The study included 60 patients diagnosed with RA who presented to the Rheumatology Clinic of Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine and 60 healthy control groups. RA patients were grouped according to the DAS28-CRP disease activity score and compared with the healthy control group. Gastrocnemius muscle stiffness was evaluated using an ultrasound device in both the patient groups (classified by disease activity) and the control group. The study was conducted using a donated ultrasound device that was not covered by the Social Security Institution (SGK). Gastrocnemius muscle stiffness was measured using the shear wave elastography (SWE) technique on ultrasound. The height and weight of both the patient and control groups were measured, and body mass index (BMI) was calculated. Routine blood tests were performed for both groups. Additionally, both the patient and control groups were asked to complete the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ-short form) in order to assess their level of physical activity.

**Results:** In our study conducted with 60 patients diagnosed with RA and 60 healthy control subjects, all participants were female. The mean age of the RA group was  $49.71 \pm 8.81$  years, while the mean age of the healthy control group was  $47.29 \pm 5.18$  years. The mean BMI of the RA group was  $29.00 \pm 4.55$  kg/m<sup>2</sup>, and the mean BMI of the healthy control group was  $28.97 \pm 6.59$  kg/m<sup>2</sup>. There was no significant difference in physical activity levels between the groups ( $p > 0.05$ ). When comparing biochemical parameters between the groups, significant differences were found in leukocyte count, neutrophil count, total protein, albumin, ESR, and CRP levels ( $p < 0.05$ ). As a result of comparing the gastrocnemius muscle thickness and stiffness measurements between the groups, it was found that the right and left medial gastrocnemius muscle thicknesses of individuals with RA were lower than those of healthy individuals ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.016$ ). The left medial gastrocnemius muscle stiffness of individuals with RA was found to be higher than that of healthy individuals ( $p = 0.028$ ). When examining the relationship between gastrocnemius muscle thickness and stiffness and clinical features in RA patients, a significant negative correlation was found between the right and left medial gastrocnemius

muscle thickness and ESR value, while a significant positive correlation was found between left gastrocnemius muscle stiffness and ESR value ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** In this study, the thickness and stiffness properties of the gastrocnemius muscle in individuals with rheumatoid arthritis were evaluated with shear wave elastography (SWE) and compared with healthy individuals to examine the relationship with disease activity. In the RA group, muscle thickness decreased and stiffness increased. While significant correlations were found between muscle parameters and sedimentation levels, no statistically significant relationship was found with CRP and DAS28-CRP. While muscle thickness was preserved in individuals with low disease activity, an increase in stiffness was noted in some areas of the muscle. The findings show that RA goes beyond inflammation and causes structural changes in muscle tissue and SWE is effective in detecting these changes non-invasively. In addition, it was concluded that muscle stiffness may be affected not only by inflammation but also by postural and biomechanical factors. It was thought that the better muscle thickness values observed in the remission group may be related to the possible use of biological agents. This situation brings to the agenda the potential positive effects of biological treatments on muscle health.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, muscle stiffness, disease activity, shear wave elastography

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iv
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER .....	ix
KISALTMALAR.....	xi
TABLolar .....	xiii
RESİMLER .....	xiv
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1. Romatoid Artrit .....	3
2.1.1. Romatoid artrit tanımı .....	3
2.1.2. Romatoid artrit epidemiyolojisi .....	3
2.1.3. Romatoid artrit patofizyolojisi.....	4
2.1.4. Romatoid artrit etyolojisi.....	4
2.1.4.1. Genetik.....	5
2.1.4.2. Çevresel faktörler.....	5
2.1.4.3. Yaş ve cinsiyet .....	6
2.1.4.4. Diğer nedenler.....	6
2.1.5. Klinik bulgular.....	7
2.1.5.1. Eklem tutulum bulguları .....	7
2.1.5.2. Romatoid artritte ekstraartiküler tutulum.....	9
2.1.6. Romatoid artritte laboratuvar bulguları .....	12
2.1.7. Romatoid artrit tanı kriterleri.....	13
2.1.8. Romatoid artritte görüntüleme.....	14
2.1.9. Romatoid artritte hastalığın tedavisi .....	16
2.1.9.1. Non-farmakolojik tedavi.....	16
2.1.9.2. Farmakolojik tedavi .....	16

2.1.9.2.1. Non-steroid antiinflatuar ilaçlar .....	16
2.1.9.2.2. Kortikosteroidler .....	17
2.1.9.2.3. Hastalık modifiye edici ajanlar (DMARDs) .....	17
2.1.9.2.3.1. Geleneksel sentetik DMARD'lar .....	17
2.1.9.2.3.2. Biyolojik DMARD'lar .....	18
2.1.9.2.3.3. Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar .....	20
2.1.10. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi .....	20
2.2. Kas Sertliği .....	20
2.3. Romatizmal Hastalıklarda Ultrasonografi .....	22
2.3.1. Kayma Dalgası Elastografisi-SWE.....	23
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklemin Belirlenmesi .....	26
3.2. Verilerin İstatiksel Analizi .....	27
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>32</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>41</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>43</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>53</b>
8.1. Ek-1: Onam Formu.....	53
8.2. Ek-2: DAS28 .....	54
8.3. Ek-3: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa) .....	55
8.4. Ek-4: Fiziksel Aktivite Değerlendirilmesi .....	56

## KISALTMALAR

AA	: Amyloid A
ACPA	: Anti Sitrülin Protein Antikor
ACR/EULAR	: American College of Rheumatology/European Alliance of Associations For Rheumatology
APC	: Antijen Sunucu Hücre
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
bDMARD	: biologic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
CCL21	: C-C Motif Chemokine Ligand 21
CCR6	: C-C Motif Chemokine Receptor 6
CD20	: Cluster of Differentiation 20
CD40	: Cluster of Differentiation 40
COX	: Cyclooxygenase
CRP	: C-reactive Protein
csDMARD	: conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
CTLA4	: Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4
DAS28	: Disease Activity Score 28
DİF	: Distal interfalangeal
DMARD	: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
ECM	: Ekstracellular Matrix
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FAB	: Fragment Antigen-Binding
FC	: Fragment Crystallizable
FCGR3A	: Fc Gamma Receptor IIIa
HLA-DR	: Human Leukocyte Antigens -Differentiation Region
HPA	: Hipotalamo-Pitüiter-Adrenal
IGA	: İmmünglobulin A
IGG	: İmmünglobulin G
IGG1	: İmmünglobulin G1
IGM	: İmmünglobulin M
IL2RA	: Interlökin-2 Reseptör Alfa
IL2RB	: Interlökin-2 Reseptör Beta
IL-6	: Interlökin-6
IL-6R	: Interlökin-6 Reseptör
IL6ST	: Interlökin-6 Sinyal Transdüser
IL-12	: Interlökin-12
IL-15	: Interlökin-15

IL-17	: Interlökin-17
IL-18	: Interlökin-18
IL-23	: Interlökin-23
IL23R	: Interlökin-23 Reseptör
IRF5	: Interferon Düzenleyici Faktör 5
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
JAK	: Janus Kinaz
JAKi	: Janus Kinaz inhibitörü
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MKF	: Metakarpofalangeal
MTX	: Metotreksat
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntülemesi
MTF	: Metatarsofalangeal
NSAİD	: Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug
PİF	: Proksimal İnterfalangeal
PTPN22	: Protein Tirozin Fosfataz Non-Reseptör Tip 22
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
STAT4	: Sinyal Transdüseri ve Transkripsiyon Aktivatörü 4
TNF	: Tümör Nekrozan Faktör
TRAF1	: TNF Reseptörü İlişkili Faktör 1
tsDMARD	: targeted synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Visual Analog Scale

## TABLÖLAR

TABLO 1: 2010 ACR/EULAR RA SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ[81] .....	14
TABLO 2: GRUPLARIN DEMOGRAFİK VE FİZİKSEL ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	28
TABLO 3: RA HASTALARININ HASTALIĞA AİT ÖZELLİKLERİ.....	28
TABLO 4: GRUPLARIN BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	29
TABLO 5: RA HASTALARININ GÜNCEL TEDAVİLERİ .....	30
TABLO 6: GASTROKNEMİUS KASI KALINLIĞI VE SERTLİĞİNİN PARAMETRELERİNİN GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRILMASI .....	30
TABLO 7: RA HASTALARINDA GASTROKNEMİUS KASI KALINLIĞI/SERTLİĞİ İLE KLİNİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	31
TABLO 8: RA HASTALARINDA DAS28-CRP HASTALIK AKTİVİTESİ SINIFLAMASINA GÖRE GASTROKNEMİUS KASI KALINLIĞI VE SERTLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	31

## RESİMLER

RESİM 1: GASTROKNEMİUS KAS KALINLIĞI ÖLÇÜMÜNÜN ULTRASON GÖRÜNTÜSÜ .....	24
RESİM 2: GASTROKNEMİUS KASININ SWE GÖRÜNTÜSÜ.....	25
RESİM 3: GASTROKNEMİUS KAS SERTLİĞİ ÖLÇÜMÜ SIRASINDA KATILIMCININ STANDART POZİSYONU .....	25

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA); etyolojisi bilinmeyen, simetrik, inflamatuvar, periferik bir poliartrittir. Tipik olarak kıkırdak ve kemik erozyonu yoluyla eklem tahribatına yol açar. Her yaşta başlayabilmekle birlikte başlangıç yaşı 4-5. dekatlarda pik yapar. RA semptomları, hastaların günlük yaşam aktivitelerini (yürüme, merdiven çıkma, giyinme, tuvalet kullanma, sandalyeden kalkma, kavanozları açma, yazı yazma gibi) ve meslekleri için gerekli olan aktiviteleri gerçekleştirme kapasitelerini etkileyebilir[1]. Özellikle ellerin, bileklerin ve ayağın ön kısmının küçük eklemlerinde şişlik, eklem ağrısı, sabah tutukluğu ve kavrama kuvvetinin azalması yaygındır. Tüm periferik eklemler de ağrılı olabilir. Hastalığı iyi kontrol edilemeyen hastalarda tipik olarak ilerleyici eklem hasarı görülür. Bu da önemli eklem deformiteleri ve fonksiyonel bozulmayla sonuçlanabilir. Sistemik ve eklem dışı belirtilerin semptom ve bulguları; genel ağrı, sertlik, kilo kaybı, depresyon ve yorgunluğu içerebilir[2]. RA'nın eklem dışı özelliklerine sahip hastaların çoğunda hastalık uzun süreli ve şiddetlidir. Bunlar arasında anemi, yorgunluk, deri altı romatoid nodüller, plöroperikardit, parankimal akciğer hastalıkları, nöropati, episklerit, sklerit, splenomegali, Sjögren hastalığı, vaskülit ve diğerleri yer alır. RA neredeyse tüm hastalarda periferik eklemleri etkiler. Aksiyel ve santral eklemlerin tutulumu daha az yaygındır. Bu tutulum hastaların %20-50'sinde görülür. Bu tür eklemler boynun arayüzey ve atlantoaksiyel eklemlerini içerir. Akromioklaviküler, sternoklaviküler, temporomandibular, krikoaritenoid eklemler, omuz ve kalça eklemleri de bu grupta yer alır[3]. Lomber omurga faset eklem sinoviti meydana gelebilir. Bu tutulumların sıklığı nadirdir[4]. Hastalığın ana belirtileri genellikle RA'nın erken döneminde ellerde bulunabilir. Karakteristik eklem deformiteleri daha yerleşik kronik RA'da ortaya çıkar. Bu bulgular arasında MCP (metakarpofalangeal) subluksasyonu, ulnar kayma, kuğu boynu deformiteleri, parmaklarda yaka çiçeği deformiteleri ve yay teli işareti (elin ekstansör bölmesindeki tendonların belirginliği) yer alır[5].

Hastalık aktivitesi kavramı altta yatan inflamatuvar yanıtın durumuna dayanır ve eklemden geri dönüşü olmayan hasara yol açan yıkıcı süreçten ayırt edilebilir. Hasarın derecesi inflamasyon ve hastalık aktivitesinin yanı sıra dejenerasyon ve onarımla da ilişkilidir. Yapısal hasar ilerledikçe hastalık aktivitesindeki varyasyonun klinik muayene ile saptanması giderek zorlaşır[6]. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için çeşitli ölçekler ortaya konulmuştur. Hastalık aktivitesini değerlendirmede daha kolay ve pratik olduğu için DAS28

kullanılmaktadır. DAS28; 28 eklemdaki şiş ve hassas eklem sayısı, ESH veya CRP düzeyi ile hastanın global değerlendirmesi kullanılarak hesaplanmaktadır. Proksimal interfalangeal eklemler, metakarpofalangeal eklemler, el bileği, dirsek, omuz ve diz eklemleri bu 28 eklemi oluşturmaktadır. DAS28>5,1 olması yüksek hastalık aktivitesi, 3,2-5,1 arası orta derecede hastalık aktivitesi, 2,6-3,2 arası düşük hastalık aktivitesi, <2,6 olması ise remisyonda hastalık olarak kabul edilmektedir[7].

Miyopati, romatoid artrit bilinen ancak daha az araştırılmış bir klinik özelliğidir. RA hastalarının %25-70'inde kas zayıflığı ve düşük kas yoğunluğu görülmektedir[8]. RA'daki miyopatik özellikleri tanımlamak ve araştırmak amacıyla invazif olmayan kantitatif yöntemlerin kullanımı son yıllarda artış göstermeye başlamış olsa da bu yöntemler henüz yaygınlaşmamış ve standart bir değerlendirme aracı haline gelmemiştir[9]. Kas sertliği gibi yeni biyobelirteçler, RA'da kasların biyomekanik durumuna yeni bir bakış açısı sunan ultrason kayma dalgası elastografisi (SWE) kullanılarak invazif olmayan bir şekilde değerlendirilebilmektedir. İnflamasyon, atrofi, kas zayıflığı ve düşük kas yoğunluğunun bir arada bulunması RA'da kasların elastik özelliklerinin bozulduğunu düşündürülebilir. SWE yoluyla RA'da kas tutulumunu anlamak, RA'yı önleme ve RA tedavilerini geliştirmede yardımcı olabilir. Shear-wave elastografi (SWE), doku sertliğini araştıran ultrasonografi tabanlı bir tekniktir. Son dönemde yapılan çalışmalarda SWE ölçümüyle elde edilen kas sertliğinin kas kuvvetini yansıttığı ve bu yöntemin klinik uygulamada kas kalitesini değerlendirmede güvenilir olduğu gösterilmiştir[10].

Bu çalışmamızda RA tanılı hastalar, DAS28-CRP hastalık aktivite skoruna göre gruplandırılmıştır ve ek hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Hastalık aktivitesine göre gruplandırılan hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna ultrasonografi ile SWE yöntemi kullanılarak gastroknemius kas sertliği ölçülmüştür. RA'da hastalık aktivitesi ve gastroknemius kas sertliği arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. RA'nın kas yapısı üzerine etkileri ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız RA'nın kas sertliği üzerindeki etkilerini incelemiş ve elde edilen bulguların gelecekteki çalışmalara ışık tutarak temel oluşturması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Romatoid Artrit**

#### **2.1.1. Romatoid artrit tanımı**

Romatoid artrit; kronik, otoimmün, eklemlerde inflamatuvar değişikliklerle seyreden multisistemik bir hastalıktır[11]. Eklemlerde iltihaplanma, şişme, ağrı, ödem ve sertlikle kendini göstermektedir. Bu nedenle zamanla eklemlerde hasara, dejenerasyona ve morfolojik bozukluklara neden olabilir. RA genellikle simetrik olarak vücudun birçok eklemi etkilemektedir: özellikle eller, ayaklar, dizler ve bilekler gibi küçük eklemler üzerinde önemli etkisi vardır. Daha nadir görülmekle beraber büyük eklemleri de etkileyebilir[12]. RA yalnızca eklem problemleri ile sınırlı kalmayıp vücudun diğer dokularını ve organlarını da etkileyerek sistemik komplikasyonlara yol açabilmektedir. RA'nın etkileri eklem tutulumunun yanı sıra cilt, gözler, akciğerler, kardiyovasküler sistem ve damarlar gibi çeşitli organ sistemlerinde de patolojik değişikliklere neden olabilir[13].

#### **2.1.2. Romatoid artrit epidemiyolojisi**

RA, dünya genelinde ortalama toplumun %0,5-0,10'unu etkileyen bir hastalıktır [1]. Bu hastalığın insidansı yaş ve cinsiyet gibi demografik değişkenlere bağlı olarak önemli farklılıklar göstermektedir. Genellikle 40-50 yaşları arasında başlangıç gösteren RA her yaş grubunda ortaya çıkabilme potansiyeline sahiptir[14, 15].

Hastalığın görülme sıklığı, ayrı toplumlarda ve coğrafi bölgelere göre farklılık gösterebilmektedir[16]. RA insidans ve prevalansı, kadın ve erkek cinsiyet arasında belirgin bir fark göstermektedir. Yapılan bir çalışmada RA'nın insidans ve prevalansının kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görüldüğü belirlenmiştir. Bu durum RA hastalığının cinsiyet ilişkili faktörler tarafından etkilendiğini göstermektedir[17].

Bahsedilen çalışmada yaşam boyu RA gelişme riski kadınlarda %3,6 erkeklerde ise %1,7 olarak belirlenmiştir. Bu da kadınların RA'ya daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. Dikkat çeken bir diğer önemli husus ise yaş ilerledikçe cinsiyetler arasındaki bu farkın azalma eğilimi göstermesidir[17, 18].

### **2.1.3. Romatoid artrit patofizyolojisi**

RA patofizyolojik mekanizmaları tam anlamıyla aydınlatılmamış olan otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın gelişimini açıklamaya yönelik çeşitli hipotezler literatürde yer almakta olup RA'nın ön aşamalarının eklem iltihabı semptomlarının ortaya çıkmasından yıllar önce başlayan immünolojik süreçlerle ilişkili olabileceği rapor edilmiştir[19].

RA patogeneğinde sinoviyal sıvıdaki myeloid ve plazmositik dendritik hücrelerin T hücre aktivasyonu ve antijen sunumu yoluyla TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23, HLA sınıf II molekülleri ile kostimülatör bileşenler tarafından uyarılması rol oynamaktadır. Bu uyarılar, inflamasyon sürecinin başlamasına işaret etmektedir[20].

İnflamasyon sürecinin önemli bir bileşeni olarak T helper-17 hücreleri tarafından üretilen IL-17, TNF- $\alpha$  ile sinerjik bir etkileşim içinde fibroblast ve kondrositlerin aktivitesini artırmaktadır. Bu mekanizma lökositlerin sinoviyuma infiltrasyonunu artırarak hücrel adezyon molekülü, proteinazlar, proteinaz inhibitörleri ile aktive olmuş T ve B lenfositlerinin birikimi aracılığıyla hücrel hiperplaziye yol açar. Sonuç olarak sinoviyal zarın genişlemesi gözlemlenir ve bu durum çeşitli patolojik değişimlerin ortaya çıkmasına zemin hazırlar. RA'nın klinik semptomları ve eklem hasarını tetikleyen temel mekanizmaları arasında eklemdeki şişlik, pannus oluşumu, pannus dokusunun kemik ile kıkırdak yapılarındaki invazyonu yer almaktadır[21].

RA patogeneğinde humoral immünitinin rolü büyüktür. Aktifleşen T hücreleri ve sitokinlerin etkisiyle B hücreleri plazma hücrelerine dönüşür. Bu plazma hücreleri, Romatoid Faktör (RF) ve Anti-Siklik Sitrulin Peptit (Anti-CCP) gibi otoantikörleri sentezler. Bu süreç immün komplekslerin oluşumuna neden olur. Oluşan immün kompleksler kompleman sisteminin aktivasyonunu tetikler. Bu durum doku hasarına ve inflamasyon sürecinin artmasına katkıda bulunabilir. RF ve Anti-CCP, hastalığın teşhisinde kritik bir rol oynayan spesifik otoantikörler olarak öne çıkmaktadır[22].

### **2.1.4. Romatoid artrit etyolojisi**

RA'nın etyolojisi tam anlamıyla netleşmemiş olmakla birlikte hastalığın gelişiminde bir dizi faktörün rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu faktörler arasında genetik yatkınlık, yaş, cinsiyet, coğrafi konum, sosyoekonomik durum, sigara içme alışkanlığı, obezite, hormonal etkenler ve diğer çevresel unsurlar yer almaktadır[23].

#### **2.1.4.1. Genetik**

Araştırmalar RA'nın gelişiminde genetiğın yaklaşık %50 oranında bir risk faktörü olduğunu göstermektedir[23, 24]. RA dizigotik ikizlerde %5 oranında gözlenirken bu oran monozigotik ikizlerde %15-30 gibi daha yüksek seviyelere ulaşmaktadır. Bu bulgular genetik faktörlerin RA gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşüncesini desteklemektedir[23].

RA ile ilişkili genetik faktörler incelendiğinde özellikle MHC ve HLA-DR genlerinin belirgin bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. Duyarlılık epitopu glutamin-lösin-arginin-alanin-alanin (QKRAA) veya glutamin-arginin-arginin-alanin-alanin (QRRAA) dizileriyle tanımlanan bir aminoasit dizisidir. Bu epitoplar RA ile ilişkili DR genlerinde tespit edilmiştir. Duyarlılık epitopuna sahip bireylerde eklem tutulumu şiddetinin artması, etkilenen eklemlerde daha fazla doku hasarı meydana gelmesi ve eklem dışı tutulumların daha sık görülmesi olasıdır. Ayrıca homozigot genlerin varlığı bu risk faktörlerini daha da artırmaktadır[25].

HLA dışında RA ile ilişkili diğer genetik bölgelerin de varlığı tespit edilmiştir. Bu bölgeler arasında PTPN22, IL23R, TRAF1, CTLA4, IRF5, STAT4, FCGR3A, IL6ST, IL2RA, IL2RB, CCL21, CCR6 ve CD40 gibi lokuslar örnek olarak verilebilir. Bu genetik varyantlar bağışıklık sistemi düzenlenmesi, inflamasyon süreçleri ve otoimmün yanıtların modülasyonunda önemli rol oynayabilir[26].

#### **2.1.4.2. Çevresel faktörler**

RA gelişiminde genetik faktörlerin yanı sıra çevresel etmenlerin de belirleyici bir rol oynadığı bilinmektedir[27]. Sigara içmenin RA gelişim riskini iki kat artırdığı ve önemli bir çevresel risk faktörü olarak kabul edildiği bilinmektedir[28]. RA hastalarında sigara kullanımının anti-CCP düzeyleriyle anlamlı bir ilişkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Özellikle HLA-DRB1 geninde ortak epitop taşıyan seropozitif bireylerde sigara içmenin anti-CCP düzeylerini artırdığı gözlemlenmiştir[29]. Bununla birlikte araştırmalar pasif içiciliğın RA üzerinde etkisinin olmadığına dair bulgular sunmaktadır[30]. Bazı çalışmalarda ise sigara içmenin RA gelişimi açısından kadınlardan ziyade erkeklerde daha yüksek bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir[31, 32].

Vejetaryen beslenme, kırmızı etten kaçınılması, meyve ve yağlı balık tüketiminin artırılmasıyla RA gelişim riskinin azaldığını ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır[33, 34]. Alkol tüketimi, kahve tüketimi, D vitamini düzeyi, oral kontraseptif kullanımı ve düşük

sosyoekonomik durum gibi faktörler net bir şekilde kanıtlanmamış olsalar da diğer çevresel risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir[35]. Alkolün bağışıklık yanıtını ve bazı proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak ölçülü tüketildiğinde RA gelişim riskine karşı koruyucu etkiler sağladığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır[36, 37].

#### **2.1.4.3. Yaş ve cinsiyet**

RA genellikle orta yaş veya daha ileri yaşlarda ortaya çıkmakla birlikte her yaş grubunda görülebilir. Kadınlarda RA erkeklere kıyasla daha yaygın olarak gözlemlenir. Kadınlarda hastalık en sık orta yaşlarda veya menopoz döneminde semptomatik hale gelir. Erkeklerde ise hastalık daha geç başlamakta, RF pozitifliği daha sık görülmekte ve daha yüksek anti-CCP titreleri saptanmaktadır[38].

Seks hormonlarının androjen ve östrojen reseptörleri üzerinden immünomodülatör etki sergileyerek artrit gelişimini azalttığı hayvan deneyleri ile ortaya konmuştur[39].

Gebelik sırasında RA hastalığının remisyonda seyrettiği ve doğum sonrasında alevlendiğini gösteren çalışmalar RA'nın etyolojisinde hormonal faktörlerin önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir[40].

#### **2.1.4.4. Diğer nedenler**

D vitamininin olası antiinflamatuvar özellikleri ve kemik sağlığındaki önemi nedeniyle RA risk faktörleri arasında D vitamini eksikliğinin de bulunabileceği öne sürülmüştür[41].

Silika ve silika tozuna maruziyetin RA ile ilişkili olduğu gösterilmiş olup asbest, cıva, vinil klorür ve iyotun ise RA için risk faktörü olmadığı kabul edilmektedir. Ancak bunların diğer otoimmün hastalıkların tetikleyicisi olabileceği düşünülmektedir[42, 43].

Obezite, RA hastalarında inflamasyonu artırabilen önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obeziteye bağlı olarak yükselen leptin düzeyleri pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezini uyarabilir. Bu durum da RA gibi otoinflamatuvar hastalıkların şiddetinin artmasına yol açabilir[44].

## 2.1.5. Klinik bulgular

### 2.1.5.1. Eklem tutulum bulguları

RA; eklem ağrısı, şişlik, sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı ve ilerleyen dönemlerde eklem dejenerasyonu ile karakterizedir. Eklem şişliği çoğunlukla yumuşak dokuların altında meydana gelir ve ısı artışı gözlenmez. Bu sayede RA'ya bağlı eklem bulguları septik artritlen kolaylıkla ayırt edilebilir[1].

RA tipik olarak parmakların metakarpofalangeal (MCP) ve proksimal interfalangeal (PIP) eklemlerini, başparmakların interfalangeal eklemlerini, el bileklerini, ayak parmaklarının metatarsofalangeal (MTP) eklemlerini etkiler. Dirsekler, omuzlar, ayak bilekleri, dizler gibi üst ve alt ekstremitelerin diğer sinovyal eklemleri de sıklıkla etkilenmektedir[2]. Omurga tutulumu RA'da çok nadir görülür. RA omurgadaki etkisini boynun üst kısmındaki atlantoaksiyel eklem (C1-C2 vertebraları) üzerinde gösterir. Servikal omurga tutulumları; kemik erozyonları, bağ dokusu hasarları ve subluksasyon gibi patolojik değişikliklere yol açabilir. Atlantoaksiyel eklem sinovisine bağlı olarak gelişen subluksasyon spinal kord üzerinde baskı oluşturarak ağrı, parestezi, kas güçsüzlüğü ve inkontinans gibi nörolojik belirtilere neden olabilir[45].

RA el eklemlerinde ve el bileğinde simetrik tutulum sergileyen bir hastalıktır. Erken evrede RA'nın en belirgin etkileri genellikle MKF ve PIF eklemlerinde gözlemlenir. Bu eklemler hastalığın başlangıcında en sık etkilenen bölgeler arasında yer almaktadır[46].

RA'da distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu beklenmez. Kronik RA'da karakteristik eklem deformiteleri zamanla ortaya çıkar. Bu deformiteler arasında ulnar deviasyon, kuğu boynu ve düğme deliği deformiteleri, MKF eklemlerinde subluksasyon ve birinci parmakta Z deformitesi yer alır. Nadiren fleksör tendonların kalınlaşması avuç içi palpasyonu ile tespit edilebilir. Bu durum tenosinovitin bir sonucu olarak gelişir. Ayrıca palmar tendon kılıfları boyunca nodüller oluşabilir. RA hastalarının %1-5'inde karpal tünel sendromu gözlenebilir. Bu hastalarda dizestezi ve ilk üç parmak ile dördüncü parmağın radial tarafında kas zayıflığı gelişebilir[47].

El bileği, elin küçük eklemlerinden sonra üst ekstremitedeki en sık etkilenen eklem olarak öne çıkar. RA'nın erken dönemlerinde özellikle ekstansiyon hareketlerinde belirgin bir kısıtlama meydana gelir. Geç dönemlerde ise eroziv hasara bağlı olarak volar subluksasyon,

karpal kemiklerin radial kayması, ulnar stiloidin belirginleşmesi ve lateral deviasyonun artması gibi yapısal değişiklikler gözlemlenir[48].

Omuz eklemi tutulumları RA'nın ilerleyen evrelerinde ortaya çıkar ve bu dönemde eklemdaki sıvı birikimleri nispeten nadirdir. Erozyonların en sık gözlemlendiği bölge humerusun süperolateral kısmıdır. Glomerulohumeral eklemda tutulumda sık rastlanırken akromioklavikular ve sternoklavikular eklemler ise daha nadir etkilenir. Uzun süreli sinovit; rotator cuff kaslarında yırtıklara, ağrıya ve hareket kısıtlılığına yol açabilir. Eğer hareket kısıtlılığı devam ederse hastalığın ilerleyen evrelerinde donuk omuz gelişebilir[49].

RA hastalığının hem erken hem de ileri dönemlerinde dirsek ekleminde ekstansiyon hareketlerinde kısıtlanmaya neden olabilir. Radiohumeral eklemda sinoviyal kalınlaşma, bilateral olekranon bursiti ve sinovitin etkisiyle 4. ve 5. parmaklarda dizestezi gelişebilir. Bunun yanı sıra ulnar sinirin kompresif nöropatisi de sık görülür. Dirsek bölgesinde özellikle proksimal ulnanın ekstansör yüzeyinde ve olekranon bölgesinde romatoid nodüller sıkça gözlenmektedir[50].

Kalça eklemi tutulumu, RA'nın uzun süreli seyrinde ortaya çıkar. Bu durumun ilk belirtisi çoğunlukla yürüyüşün bozulmasıdır. Ayrıca uzun süreli steroid tedavisi gören hastalarda avasküler nekroz gelişimi konusunda dikkatli olunması gerekmektedir[51].

RA'da diz eklemi tutulumu hem medial hem de lateral kompartmanları simetrik şekilde etkilerken osteoartritte genellikle yalnızca bir kompartmanın tutulumu gözlemlenir. Bu durum ayırıcı tanı açısından önemlidir. RA'da tüm eklem yüzeyi simetrik olarak etkilenir. Sinoviyal kistler, en sık diz ekleminde görülür ve bunlar Baker kisti olarak bilinir. Baker kisti, diz eklemi ve popliteal mesafedeki tek yönlü valf etkisi nedeniyle aşırı üretilen iltihaplı sinoviyal sıvının diz arkasında birikmesiyle oluşan genellikle zararsız olan içi sıvı dolu bir şişliktir[49].

RA hastalarının erken evrelerinde özellikle MTF eklemler olmak üzere ayaklarda tutulum görülebilir. Ayaklardaki tutulumlar, el eklemlerindeki klinik bulgulara benzer şekilde gelişir. MTF eklemlerinde sıklıkla subluksasyonlar görülür. Ayak parmaklarında gelişen cilt ülserasyonları ve metatarsal bölgedeki yumuşak doku kaybı nedeniyle yürüyüş sırasında ağrı oluşabilir. Ayrıca tibialis posterior tendonunun tenosinoviti sonucu tibial sinirin sıkışması paresteziye yol açabilir. Nervus tibialis posterior sıkışması ile tarsal tünel sendromu gelişebilir.

Fleksör tendonlardaki gerilme artışı ve MTF eklemlerindeki subluksasyonlar çekiç parmak gelişimine neden olabilir[48].

### **2.1.5.2. Romatoid artritte ekstraartiküler tutulum**

RA hastalarının yaklaşık %40'ında hayatlarının bir döneminde eklem dışı bulgular ortaya çıkabilmektedir. Sistemik tutulum ve eklem dışı bulgular için belirlenen risk faktörleri arasında yaş, RF, anti-CCP antikoru, HLADRB1 ortak epitop allelleri, hastalık süresi ve sigara kullanımı önemli rol oynamaktadır[52].

Ekstraartiküler tutulum RA'nın şiddetini değerlendirmede önemli bir prognostik faktör olup artmış morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir. Bu tutulumların varlığı hastalığın daha agresif bir seyir izleyebileceğini düşündürmekte ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde dikkate alınması gerekmektedir[53].

Deri altı nodülleri, RA'nın en sık gözlemlenen cilt bulgusudur. RA hastalarının yaklaşık %25'inde görülmektedir. RA hastalarının yaklaşık %90'ında nodüllerin varlığı ile RF pozitifliği arasında bir ilişki saptanmıştır. Ayrıca HLA-DR4 haplotipine sahip ve ACPA pozitif bireylerde deri altı nodüllerinin daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Bu nodüller özellikle ekstremitelerin ekstansör yüzeylerinde, mekanik basınca ya da travmaya maruz kalan subolekranon, ön kol, parmaklar, oksiput, sırt, sakrum ve aşil tendonu gibi bölgelerde lokalize olma eğilimindedirler[54].

Keratokonjonktivitis sicca, RA'da en sık görülen gözle ilgili tutulum şekli olup hastaların %10-35'inde görülmektedir. Episklerit ve sklerit ise RA hastalarında daha nadirdir ve yaklaşık %1 oranında gözlenir. Bu göz tutulumları vaskülit ve diğer ekstraartiküler belirtilerle birlikte görülebilir[55]. RA'nın oküler bir tutulumu olan episklerit hastalık aktivitesi ile korelasyon gösterir[52].

Akciğerde RA tutulumu farklı şekillerde ortaya çıkabilir. Bunlar arasında plevral efüzyon, interstisyel fibrozis, nodül oluşumu, bronşiolit obliterans ve organize pnömoni gibi pulmoner hastalıklar bulunmaktadır[56].

Pulmoner tutulum erkeklerde daha sık görülmektedir. Plevra tutulumları, RA hastalarında akciğerleri etkileyen en yaygın durumdur. Genellikle orta dereceli ve tek taraflıdır. Bazen ise bilateral olarak gözlenebilir. Plevral efüzyon sıvısı çoğunlukla eksüdatif nitelikte

olup yüksek protein içeriğine sahiptir. Bulanık görünümlü olan bu sıvının glukoz seviyeleri düşüktür, laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri yüksektir ve lenfositler çoğunluktadır. Ayrıca bu sıvı RF de içerebilir[13].

Plevral efüzyon, RA'nın özgül semptomlarından biri olup hastaların yaklaşık yarısında gözlenir. Pulmoner tutulum temel olarak RA'ya bağlı gelişebileceği gibi tedaviye bağlı ilaç toksisitesi veya fırsatçı enfeksiyonlar gibi komplikasyonlarla da ilişkili olabilir. Örneğin; metotreksat (Mtx) ile tedavi gören hastalarda pulmoner toksisite görülme olasılığı %1-5 arasındadır[57].

RA'nın akciğer tutulumu olan obliteratif bronşiyolitinin varlığı kötü prognoz göstergesidir. Submukozal ve peribronşial fibrozis görülebilir. RA'lı olgularda kronik obstruktif akciğer hastalığı görülme sıklığı da aynı yaştaki sağlıklı bireylere göre daha yüksektir[57].

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) da RA hastalarında sık görülen bir akciğer tutulumudur. RA ile ilişkilendirilen İAH'de usual interstisyel pnömoni (UİP) ve nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) paternleri görülür[45].

Kardiyovasküler hastalıklar, RA'da en yaygın ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. RA'da kardiyovasküler hastalıkların gelişimi geleneksel risk faktörlerinden çok hastalığın aktifliği ile daha güçlü bir ilişki göstermektedir[58]. RA'lı hastalarda hedefe yönelik tedavi yöntemleri ile kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılabileceği kanıtlanmıştır[59]. RA'da en sık gözlemlenen kardiyak bulgu perikardittir[60]. Ayrıca otopsi çalışmalarında romatoid nodüller ile birlikte miyokardit vakalarına rastlanmıştır. Miyokardiyal fibrozis ileti bozukluklarına yol açabilmektedir. RA'lı bireylerde semptomatik konjestif kalp yetmezliğinin yanında asemptomatik konjestif kalp yetmezliği vakalarının da mevcut olduğu düşünülmektedir[61].

Romatoid nodüllerin oluşumu, endokardit gelişimi ve aort ile mitral kapakların işlevlerinde bozulmalara yol açabilir. RA tanısı almış bireylerde kardiyovasküler komorbiditelerin ortaya çıkmasında arteriyel sertlik önemli bir risk faktörüdür. Arteriyel sertlik, RA'lı hastalarda damar yapısının ve kardiyak fonksiyonların olumsuz bir şekilde değişmesine yol açarak kardiyovasküler hastalıkların seyrini kötüleştirebilir. Bu nedenle arteriyel sertliğin

erken tespiti ve yönetimi RA'lı bireylerde kardiyovasküler riskin azaltılmasında kritik bir rol oynamaktadır[62].

RA hastalarında hematolojik tutulumun sonucu olarak anemi, trombositoz ve lökositoz yaygın olarak görülmektedir. En sık normokrom-normositer anemi görülür. Anemi özellikle RA'nın inflamatuvar etkileri ve tedavi süreçlerine bağlı olarak sık görülmekte olup hastalığın seyrine etki eden önemli bir faktördür. İnflamasyonun yol açtığı sitokinler ve tedaviye yönelik kullanılan ilaçlar, kan hücrelerinin üretimi üzerinde belirgin değişiklikler yaratarak anemi gelişimine yol açarlar[63, 64].

Felty sendromu, RA'da nadir görülen bir komplikasyondur. RA hastalarının %1'inden daha az kesiminde görülür. Genellikle hastalığın uzun süreli ve ağır seyrinde ortaya çıkar. Bu sendrom nötropeni ve splenomegali ile kendini göstermektedir[65].

RA'da böbrek tutulumu nadiren görülür. Bununla birlikte NSAİİ ve DMARDs gibi tedavide kullanılan ajanların nefrotoksik etkileri, RA'nın primer renal tutulumundan daha sık ortaya çıkmaktadır. Bu ilaçların kullanımı böbrek fonksiyonlarında bozulmalara yol açabilmektedir[66]. Renal hasarın en yaygın nedenleri: kontrolsüz sistemik inflamasyon sonucu artan serum amiloid A protein düzeyleri ile gelişen AA tipi (sekonder) amiloidoz, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar ve RA tedavisinde kullanılan ilaçların toksik etkileridir. Bu faktörler böbrek fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek renal hasarın gelişimine yol açmaktadır[67].

RA'ya bağlı periferik sinir sistemi tutulumları genellikle tuzak nöropatileriyle ilişkilidir. En sık görülen periferik sinir tutulumlarından biri karpal tünel sendromudur. Bu durum el bileğindeki median sinirin sıkışması nedeniyle ortaya çıkar. El ve parmaklarda özellikle de başparmak bölgesinde uyuşma, karıncalanma, güçsüzlük gibi semptomlara yol açar. Karpal tünel sendromunun RA hastalarında görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda %23 ile %69 arasında değişkenlik göstermektedir[68].

RA'ya bağlı nörolojik komplikasyonlardan biri olan mononöritis multipleks, genellikle asimetrik dağılım gösteren ve en az iki sinir bölgesini etkileyen periferik nöropati olarak tanımlanır. Mononöritis multipleks, farklı sinir gruplarını etkileyebilir. Bu durum çeşitli bölgelerde uyuşma, karıncalanma, güçsüzlük ve ağrı gibi semptomlara yol açar. Mononöritis multipleks çoğunlukla RA'ya vaskülitin eşlik ettiği durumlarda görülmektedir [69].

RA'nın en ciddi komplikasyonlarından biri olan sistemik vaskülit, vakaların %1'inden daha az kısımda görülür[70]. Romatoid vaskülitin en yaygın formu kutanöz vaskülitir. Bu form uzun hastalık süresi ve şiddetli hastalık aktivitesi olan hastalarda görülür. Ayrıca yüksek titrede RF pozitifliği, romatoid nodülleri ve destrüktif eklem hastalığı olanlarda görülme olasılığı yüksektir. Romatoid vaskülit, küçük ve orta boyutlu arterleri etkileyebilir. Belirtileri: tırnak yatağı boyunca küçük infarktlar, palpable purpura ve peteşi gibi lokalize bulgulardan poliarteritis nodosa benzeri visseral arterit gibi daha geniş sistemik tutulumlara kadar değişkenlik gösterebilir[71].

### **2.1.6. Romatoid artritte laboratuvar bulguları**

Romatoid artrit hastalarının yaklaşık %70-80'inde otoantikör pozitifliği saptanır. Özellikle romatoid faktör ve anti-sitrüline protein antikörleri, bu hastaların çoğunda yüksek oranda pozitif bulunur. Bu tür hastalar, "seropozitif RA" olarak tanımlanır[72].

RF, IgG'nin Fc bölgesine bağlanan bir otoantikör olup genellikle IgM veya IgA izotiplerinde bulunur[73]. RF, RA'ya spesifik olmayıp RA'nın prognozunda önemli bir otoantikördür. RF sağlıklı kişilerde de enfeksiyon varlığında yükselebilmektedir. Bunun yanı sıra otoimmün hastalıklar ve kronik inflamatuvar durumlar gibi diğer durumlarda da yüksek saptanabilir. RF pozitifliği tek başına tanı koymada yeterli değildir[73]. Pozitif ve sürekli yüksek titredeki RF daha aktif hastalık seyri ve kemik erozyonlarının gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda romatoid nodüller ve vaskülit sık gözlenmiştir[74].

Antisitrülenmiş peptit/protein antikörleri, sitrülenmiş epitoplara veya sentetik peptitlere karşı gelişen otoantikörlerin genel adıdır. RA'da anti-sitrulin antikörleri genellikle hastalığın daha erken döneminde tespit edilir. RF'ye kıyasla anti-CCP, hem tanı koymada daha spesifiktir hem de eroziv hastalık riskini daha iyi öngörebilir[75]. Anti-CCP pozitifliğinin eklem hasarının artışı ve tedaviye verilen yanıtın azalmasıyla güçlü bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra anti-CCP pozitifliğinin HLADRB1 genetik varyantına sahip bireylerde ve sigara içenlerde daha yüksek prevalansa sahip olduğu gösterilmiştir[76].

Hastalığın aktivite düzeyini yansıtan laboratuvar bulguları arasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen değerleri önemli yer tutmaktadır. İnflamasyonun başlangıcından 2-4 saat sonra yükselmeye başlayan CRP düzeyleri, eklem hasarının ve eroziv hastalığın erken göstergesi olarak kabul edilmektedir. RA'da hastalık

aktivitesini değerlendirmede en güvenilir biyomarkerlerden biri olan CRP, yüksek seyrettiğinde ve sürekli artış eğiliminde olduğunda daha agresif bir hastalık seyrine işaret eder. Bu durum erken dönemde yoğun tedavi yaklaşımının başlatılmasını gerektirir. CRP düzeylerinin takibi, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir öneme sahiptir[76].

ESH, hastalık aktivitesini yansıtan ve tedavi yanıtını izlemeye yardımcı olan önemli bir parametredir. Bununla birlikte ESH yaşlanma, anemi gibi diğer faktörlerden etkilendiği için akut faz cevabının doğrudan değil de dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir. Öte yandan CRP, RA'da akut faz cevabını doğrudan yansıttığı için hastalık aktivitesini değerlendirmede ESH'ye kıyasla daha duyarlı bir belirteç olarak kabul edilmektedir[77].

### **2.1.7. Romatoid artrit tanı kriterleri**

Romatoid artrit tanısını koyabilmek amacıyla bir dizi sınıflandırma kriteri geliştirilmiştir. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından belirlenen 1987 kriterleri hastalığın erken dönemlerinde inflamatuvar artrit sınıflandırmada sınırlı bir spesiflik ve duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle RA'ya ilerleme ihtimali olan artritleri saptamada yetersiz kalmıştır[78].

2010 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) ve Avrupa Romatoloji Dernekleri İttifakı (EULAR) tarafından geliştirilen RA sınıflandırma kriterleri, radyografik değişikliklerin henüz belirginleşmediği hastalığın erken evrelerinde semptomatik RA hastalarını tespit etme konusunda yüksek bir doğruluk göstermektedir. Bu kriterler klinik bulgulara dayalı olup erken dönemde doğru bir sınıflama yapılmasını sağlayarak hastalığın erken aşamalarında tanı konulmasını ve tedaviye başlanmasını mümkün kılmaktadır[79].

1987 ve 2010 sınıflandırma kriterleri kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalarda 1987 tanı kriterlerine göre sınıflandırılmayan veya erken artrit tanısı almış hastaların yaklaşık üçte birinin 2010 kriterlerine göre RA tanısı aldığı belirlenmiştir. 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterlerinden 6 puan ve daha düşük alan hastalar zamanla klinik bulguların netleşmesi ve hastalığın ilerleyen evrelerinde RA tanısı alabilmektedir[80].

**Tablo 1: 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterleri[81]**

	Puan
<b>Değerlendirilecek hastalar</b>	
1) En az bir eklemde klinik olarak sinovit olması	
2) Sinovit yapabilecek diğer hastalıkların olmaması	
<b>Sınıflandırma Kriterleri (RA tanısı için toplam skorun <math>\geq 6/10</math> olması gerekir)</b>	
<b>A. Eklem Tutulumu</b>	
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var veya yok)	3
>10 eklem (en az 1 tanesi küçük eklem olacak şekilde tutulum)	5
<b>B. Seroloji (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gerekir)</b>	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük titrede pozitif RF veya düşük titrede pozitif ACPA	2
Yüksek titrede pozitif RF veya yüksek titrede pozitif ACPA	3
<b>C. Akut Faz Reaktanları (sınıflandırma için en az 1 test sonucu gerekir)</b>	
Normal CRP ve normal ESH	0
Normal olmayan CRP ya da normal olmayan ESH	1
<b>D. Semptomların Süresi</b>	
<6 hafta	0
$\geq 6$ hafta	1
<b>RF: Romatoid Faktör, ACPA: Anti Sitrüline Protein Antikorları, CRP: C-Reaktif Protein ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı</b>	

ACR/EULAR sınıflandırma sistemi RA tanısını belirlemek için eklem tutulumu, otoantikor varlığı, akut faz yanıtı ve semptom süresi gibi faktörlere dayalı bir algoritma kullanır. Bu sınıflandırma sistemi aktif sinoviti olan en az bir eklem bulunan ve bu durumu açıklayacak alternatif bir tanı düşünülmeyen hastalarda toplamda 10 üzerinden en az 6 puan alındığında kesin RA tanısının konulmasını hedefler. Bu sınıflama hastalığın tanısında klinik ve laboratuvar verilerinin birlikte değerlendirilerek daha doğru bir sonuç elde edilmesini sağlar[81].

### 2.1.8. Romatoid artritte görüntüleme

RA tanısında prognozunun öngörülmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde görüntüleme yöntemleri büyük önem taşımaktadır. Ayrıca klinik bulguların belirsiz olduğu durumlarda görüntüleme yöntemleri RA tanısının doğrulanmasına, eklem hasarının takibine ve tedavi sürecinin düzenlenmesine önemli katkılar sağlamaktadır[52].

Konvansiyonel radyografi, görüntüleme yöntemleri arasında hâlâ altın standart olarak kabul edilmektedir. RA hastalarının değerlendirilmesinde kemik erozyonları, eklem daralmaları

ve diğ er yapısal değ iş ikliklerin tespiti açısından önemli bir rol oynar. Radyografi hastalığın ilerleyen evrelerinde eklem hasarlarını gösterme konusunda etkili bir yöntem sunarken erken dönemdeki değ iş iklikleri tespit etme konusunda yetersiz kalabilir[82]. RA direkt grafide genellikle periartiküler osteoporoz, kemik erozyonları, eklem aralığı daralması, periartiküler yumuş ak doku şi ş liğ i, subluksasyon, ankiloz, sinovyal kistler ve romatoid nodüller gibi bulgularla kendini gösterir. Bu bulgular arasında periartiküler osteoporoz ve yumuş ak doku şi ş liğ i hastalığın erken dönemindeki en belirgin radyolojik iş aretlerdir. MKF, MTF ve PİF eklemlerindeki kortikal ve subkortikal erozyonlar RA tanısının konulmasında önemli bir rol oynamaktadır[83]. Konvansiyonel radyografinin en büyük dezavantajı yumuş ak dokuları doğ rudan görüntüleyememesi nedeniyle primer etkilenen eklemdeki erken dönemdeki değ iş iklikleri tespit etmede yetersiz kalmasıdır[82].

Ultrasonografi (USG), RA gibi inflamatuvar eklem hastalıklarının tanı ve tedavi sürecinde giderek daha fazla kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. RA'nın erken evrelerinde tanıya yardımcı olmasının yanı sıra hastalığın seyrini izleyerek aktivite düzeyini değ erlendirmede de önemli bir rol oynar. Subklinik sinovit, tenosinovit gibi hastalığın erken belirtilerinin tespiti konusunda USG oldukça faydalıdır. Ayrıca Doppler ve gri skala ultrasonografi değ iş iklikleri özellikle parmak eklemlerindeki inflamasyon ve eklem hasarlarını klinik değ erlendirme ve radyografik görüntülemeye kıyasla daha hassas bir şekilde belirleyebilir[84]. USG eklem hastalıklarında özellikle küçük eklemlerdeki erozyonları geleneksel radyografi yöntemlerinden daha erken bir aş amada tespit edebilme kapasitesine sahiptir. Bu özellik hastalığın baş langıç evrelerinde erozyonların mevcut olduğ u ancak henüz geleneksel radyografik görüntülemede belirginleş mediğ i durumlar için geçerlidir. Özellikle 2. ve 5. MKF eklemleri ile 1. ve 5. MTF eklemlerinde USG'nin erozyonları daha hassas bir şekilde tespit ettiğ i gösterilmiştir[85].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sinovyal yapıları değ erlendirme konusunda altın standart olarak kabul edilmektedir. USG'ye kıyasla daha yüksek hassasiyet ve özgüllüğ e sahip olan MRG; iskemik kemik nekrozu, bursitler, sinovyal kist oluş umları, romatoid nodüller, karpal tünel sendromu ve diğ er tuzak nöropatilerinin detaylı incelemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Erken dönemde RA hastalarında radyografik ya da ultrasonografik yöntemlerle tespit edilemeyen ancak aktif inflamasyonu iş aret eden kemik iliğ i ödemi gibi bulguların

saptanmasını sağlayarak hastalığın ilerlemesi ve erozyonların gelişimi hakkında erken bilgi edinmeyi mümkün kılar[86].

MRG, kırık ve yumuşak doku patolojilerini daha net bir şekilde gösterirken Bilgisayarlı Tomografi (BT) kemik yapılarındaki patolojileri daha ayrıntılı bir şekilde görüntüleyebilir. BT, RA hastalarında özellikle pelvik ve servikal bölgelere yönelik değerlendirmeler için tercih edilir. Femur başı osteonekrozu, asetabular protrüzyon ve kranioservikal subluksasyonlar gibi kemikle ilgili sorunların incelenmesinde BT klinik değerlendirmeyi destekleyen kritik bir görüntüleme aracıdır. Bu yöntem kemik tahribatlarını ve yapısal değişiklikleri erken evrelerde tespit etmeye yardımcı olur[87].

### **2.1.9. Romatoid artrit hastalığının tedavisi**

RA tedavisinin hedefi; eklemdaki iltihaplanma ve ağrıyı hafifletmek, eklem fonksiyonlarını iyileştirmek, eklem hasarlarını ve deformitelerini önlemektir. Bu tedavi yaklaşımı ilaç tedavisi, ağırlık taşıma egzersizleri, dinlenme ve hastanın hastalık hakkında eğitilmesi gibi unsurları içerir. Tedavi süreci bireyin sağlık durumu ve özel gereksinimlerine göre uyarlanır[88].

#### **2.1.9.1. Non-farmakolojik tedavi**

Non-farmakolojik tedavilerin amaçları; anksiyete ve depresyon seviyelerini düşürmek, ağrıyı hafifletmek ve eklem hareketliliğini artırmaktır[89]. Masaj, pozisyonlama, sıcak-soğuk uygulamaları, akupunktur, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve progresif kas gevşemesi gibi tekniklerin ağrı yönetiminde etkili bulunmuştur[90].

#### **2.1.9.2. Farmakolojik tedavi**

##### **2.1.9.2.1. Non-steroid antiinflatuar ilaçlar**

Aspirin, diklofenak ve ibuprofen gibi NSAİİ'ler, eklemlerdeki ağrı ve şişliği azaltarak fonksiyonel iyileşme sağlar. Ancak eklem hasarını önleyemezler[11]. NSAİİ'ler özellikle inflamasyon sırasında artan COX-2'yi inhibe ederek etki gösterir. Bu inhibisyon koruyucu prostaglandinlerin azalmasına yol açarak kanama, gastrointestinal sistemde ülserler, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, baş dönmesi, döküntü, konfüzyon ve nöbet gibi yan etkilere yol açabilir. COX-2 selektif NSAİİ'ler (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib) kullanılarak bu tür komplikasyonlar minimize edilebilir[91, 92].

### **2.1.9.2.2. Kortikosteroidler**

Glukokortikoidlerin hastalığın tedavisinde veya eklem yıkımının önlenmesinde bir etkisi olmayıp şikayetleri geçici olarak hafifletmeye yardımcı olur[93]. Glukokortikoidler antiinflamatuvar ve immünosupresif etkileri sayesinde NSAİİ'lere kıyasla daha güçlü ve etkili bulunurken NSAİİ'ler daha güvenli olarak değerlendirilir[94]. Glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı kilo alımı, ödem, miyopati, diyabet ve osteoporoz gibi çeşitli komplikasyonlara yol açabileceği için genellikle kısa süreli kullanım önerilmektedir. Bu ilaçlar oral, intravenöz, intraartiküler ve intramusküler yollarla uygulanabilir[95]. RA tedavisinde glukokortikoidler, hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçların (DMARD) etkileri ortaya çıkana kadar köprü tedavi olarak kullanılır. Ayrıca DMARD kullanımına rağmen hastalık aktivitesi devam ediyorsa ek tedavi olarak da uygulanabilirler. Glukokortikoid tedavisi hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksının pulsatilitesini bozmamak amacıyla kademeli olarak kesilmelidir[94].

### **2.1.9.2.3. Hastalık modifiye edici ajanlar (DMARDs)**

DMARD'lar, otoimmüneyi baskılayarak eklem harabiyetini engelleyip bu süreci geciktirir ve hastalığın remisyonda kalmasına yardımcı olur. Bu ilaçların etkisinin ortaya çıkması genellikle altı hafta ile altı ay arasında bir süre alır. Yavaş etkili olduklarından tedaviye erken başlanması büyük önem taşır. DMARD'lar geleneksel sentetik DMARD'lar (csDMARD), hedeflenmiş sentetik DMARD'lar (tsDMARD) ve biyolojik DMARD'lar (bDMARD) olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılır[96].

Yeni tanı almış RA hastalarında tedaviye genellikle csDMARD'lar ile başlanır. Eğer bu tedavi yeterli yanıt vermezse veya yan etkiler nedeniyle kullanımı sınırlanırsa bDMARD ve tsDMARD'lar alternatif tedavi seçenekleri olarak kullanılabilir. TsDMARD'lar arasında bulunan Janus kinaz inhibitörleri (JAKi) oral kullanım avantajı sağlayarak tedavi sürecine önemli bir kolaylık sağlar[97].

#### **2.1.9.2.3.1. Geleneksel sentetik DMARD'lar**

**Metotreksat:** Dihidrofolat redüktaz enzim inhibitörü olup folat antagonistidir. DNA sentezini engelleyerek inflamatuvar yanıtı baskılar ve lenfosit proliferasyonunu azaltır[98].

2021 ACR kılavuzu metotreksatın etkinliği, terapötik güvenlik profili ve düşük maliyeti nedeniyle birinci basamak tedavi olarak tek başına veya kombine şekilde kullanılmasını tavsiye etmektedir[99].

Metotreksat tedavisine genellikle haftalık 15 mg dozunda başlanır ve doz kademeli olarak haftada 25 mg'ye kadar yükseltilir[100].

Tedaviye başlandıktan 12 hafta sonra yeterli yanıt alınamazsa veya 24. haftanın sonunda ideal dozlarla hastalık kontrol altına alınamazsa tedavi gözden geçirilip yeniden revize edilmelidir[101].

Metotreksatın yan etkileri: uygulama şekli, tedavi süresi ve dozajına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Düşük dozda metotreksat kullanımı ile hematolojik problemler (trombositopeni ve lökopeni), stomatit, gastrointestinal problemler (iştahsızlık, ishal, bulantı ve gastrit), karaciğer enzimlerinde artış, yorgunluk veya baş ağrısı gibi merkezi sinir sistemi semptomları gelişebilir[102].

**Leflunomid:** Pirimidin sentez inhibitörü olarak görev yapan bu ilaç 20 mg/gün dozunda kullanılır. Hasta bu doza tolerans göstermezse doz 10 mg/gün'e düşürülebilir. İlacın etkisi genellikle ilk ay içinde görülmeye başlar[103].

**Sülfosalazin:** Kendisi inaktif olup metabolitleri aktif olan bir ön ilaçtır. Bağırsak bakterileri tarafından iki aktif bileşene: sülfapiridin ve 5-aminosalisilik aside metabolize edilir[104]. Sülfapiridin ve 5-aminosalisilik asidin iltihap önleyici, bağışıklık düzenleyici ve mikroorganizma öldürücü özelliklere sahip olduğu gösterilmiş olsa da bu bileşiklerin etki mekanizmaları henüz net olarak anlaşılamamıştır[105, 106]. Oral yoldan kullanılır. Günde 500 mg'lık iki dozla başlanır ve her hafta 500 mg artırılarak toplam doz günde 2-3 g olacak şekilde devam edilir[103].

**Hidroksiklorokin:** Sıtma tedavisinde de kullanılan hidroksiklorokin aynı zamanda iltihap önleyici ve bağışıklık düzenleyici etkilere sahiptir[107]. İlaç genellikle günde 200-400 mg dozunda oral yolla alınır. Etkisinin ortaya çıkması ise yaklaşık 6 ayı bulur. Bağışıklık baskılayıcı etkisi olmadığı için hastalarda enfeksiyon riskini artırmaz. Ayrıca düşük toksik etkisi, uygun maliyeti ve gebe kadınlarda güvenle kullanılabilmesi bu ilacı avantajlı hale getiren özelliklerdir[103].

#### **2.1.9.2.3.2. Biyolojik DMARD'lar**

Biyolojik DMARD'lar, çeşitli etki mekanizmalarına sahiptir. Bunlar arasında: TNF-alfa veya TNF reseptörlerinin engellenmesi, doğrudan IL-6'nın etkisiz hale getirilmesi veya IL-6R ve bu

reseptöre bağı inflamatuar sinyal yolaklarının blokajı, APC'ler aracılığıyla T hücrelerinin ko-stimülasyonunun engellenmesi, B hücrelerinin sayısının azaltılması yer alır[108].

**Etanersept:** TNF reseptörlerinin iki p75 izoformunu IgG'nin Fc kısmına bağlayan dimerik bir füzyon proteini olup haftada bir kez subkutan olarak 50 mg dozunda uygulanır[109].

**İnfliksımab:** Kimerik yapıda bir anti-TNF-alfa monoklonal antikoru olup intravenöz uygulanır. 0, 2. ve 6. haftalarda yükleme dozları verilir ve sonrasında her 8 haftada bir olmak üzere 3 mg/kg idame dozu uygulanır[110].

**Adalimumab:** İnsan kaynaklı IgG1 monoklonal antikoru olup subkutan yolla uygulanır ve her iki haftada bir tedavi tekrarlanır[111].

**Sertolizumab:** Polietilen glikol ile konjuge edilmiş TNF antikorunun biyoteknolojik yöntemle üretilmiş Fab fragmanıdır. Diğer TNF inhibitörlerinden farklı olarak Fc bölgesi bulunmamaktadır. Subkutan yolla uygulanır ve 4 hafta süresince 2 haftada bir 400 mg yükleme dozları yapıldıktan sonra 2 haftada bir 200 mg idame dozuna geçilir[112].

**Golimumab:** TNF-alfa'yı hedef alan insan kaynaklı IgG1 monoklonal antikoru olup ayda bir kez subkutan yolla ve 50 mg dozunda uygulanır[113].

**Rituksımab:** B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine bağlanan monoklonal bir antikordur. RA tedavisinde eklem hasarını azalttığı ve hastalık semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir[114]. Bu tedavi altı ayda bir iki hafta arayla 500 mg veya 1000 mg dozunda intravenöz yolla uygulanmaktadır[115, 116].

**Abatacept:** T hücrelerinin aktive olmasını inhibe ederek etkisini gösterir[117]. Başlangıç tedavisi olarak 2 hafta arayla 3 kez yükleme dozu verildikten sonra idame tedavisine geçilir ve 4 haftada bir intravenöz yolla uygulanır. Tedavi dozu ise 60 kg'ın altındaki hastalar için 500 mg, 60-100 kg arasındaki hastalar için 750 mg, 100 kg'ın üzerindeki hastalar için ise 1000 mg'dir. Subkutan olarak haftada bir 125 mg dozunda uygulanır[118].

**Tocilizumab:** Çözünür ve membran üzerindeki IL-6 reseptörlerine bağlanarak IL-6'nın bu reseptörlere bağlanmasını engeller ve böylece IL-6'nın sinyal iletimini bloke eder[119]. Bu tedavi 4 haftada bir 8 mg/kg dozunda intravenöz yolla uygulanır veya subkutan olarak haftada bir 162 mg uygulanır[120].

### **2.1.9.2.3.3. Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar**

**Tofacitinib:** Janus kinaz 1 ve 3'ün inhibisyonunu sağlayan güçlü ve seçici bir JAK inhibitörüdür. Günde iki kez 5 mg olmak üzere toplamda 10 mg dozda oral yolla kullanılır[121].

**Barisitinib:** JAK 1 ve JAK 2'yi hedef alarak spesifik bir inhibisyon mekanizması gösteren bir tedavi ajanıdır. Günde 2 mg veya 4 mg'lık dozlarda uygulanır[122].

### **2.1.10. Romatoid artrit hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi**

Hastaların takip ve tedavi planının belirlenebilmesi açısından hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. RA tedavisinde hastalığın etkinliğini izlemek ve tedaviye yanıtı ölçmek amacıyla bir dizi klinik ölçek geliştirilmiştir. Bu ölçekler hastaların durumunun objektif bir şekilde izlenmesini sağlar ve tedavi stratejisinin gerektiğinde düzenlenmesine olanak tanır[7].

ACR, 2019 yılında RA hastalığı için aktivite değerlendirmesine yönelik ölçüm araçlarını güncellemiş ve klinik uygulamalarda kullanımını tavsiye etmiştir. Bunlar arasında 28 eklemdeki hastalık aktivitesini belirlemek için kullanılan DAS28, hastalık aktivitesini basitleştirilmiş bir biçimde değerlendiren SDAI, klinik hastalık aktivitesini ölçen CDAI, hastaların değerlendirme verilerini düzenli olarak izlemek için RAPID3 ve hasta aktivite ölçeği II (PAS II) gibi ölçekler yer almaktadır[123].

DAS28, pratikliği ve kolay kullanımı nedeniyle klinik uygulamalarda sıklıkla tercih edilen bir hastalık aktivite ölçüm aracıdır. Bu ölçek 28 eklemdeki şiş ve hassas eklem sayısı, ESH veya CRP düzeyleri ile hastanın global değerlendirmesi kullanılarak hesaplanır. DAS28'de yer alan 28 eklem; proksimal interfalangeal eklemler, metakarpofalangeal eklemler, el bileği, dirsek, omuz ve diz eklemleri gibi bölgeleri içerir. DAS28 skoru şu şekilde değerlendirilir: >5,1 değeri yüksek hastalık aktivitesini, 3,2-5,1 arası orta derecede hastalık aktivitesini, 2,6-3,2 arası düşük hastalık aktivitesini ve <2,6 değeri ise hastalığın remisyon durumunu gösterir[7].

## **2.2. Kas Sertliği**

Kas sertliği kas dokusunun katılığını ifade eder. Kas sertliğinin derecesi; kasın uzunluğu ve kalınlığı gibi yapısal özelliklerine, kasa uygulanan dış kuvvetlere ve kas dokusunun esnekliği gibi kendine özgü fiziksel özelliklerine göre değişebilir[124]. Kas sertliği kasın durumunu

nesnel bir biçimde değerlendirmeye olanak sağlayabilir. Kas tonusu veya sertliği kasın kontraktıl ve viskoelastik niteliklerinin birleşimi olarak tanımlanır [125]. Kontraktıl özellikler merkezi sinir sistemi tarafından uyarılırken viskoelastik özellikler kasın dinlenme veya pasif gerilimini ifade etmektedir. Kasın fazla sertlik durumu spastisite ya da rijidite gibi durumlara yol açarken azalmış tonus hipotoni olarak adlandırılır[126]. Kaslar kramplar, spazmlar ve hasar gibi farklı durumlar altında daha fazla sertleşebilir. Bu nedenle kasın durumunu iyileştirmek ve sağlıklı kas durumunu sürdürmek amacıyla kas sertliğinin azaltılması önemlidir[127].

Normal iskelet kası sertliği, kas kasılmasıyla oluşan aktif gerilim ve konnektif dokunun sağladığı pasif gerilimden kaynaklanır. Kasların fiziksel fonksiyonlarının ortaya çıkmasına hem aktif hem de pasif sertlik katkı sağlar. Aktif bileşendeki bozukluklar günlük işlevlere olumsuz etkileri nedeniyle daha kolay fark edilirken pasif bileşendeki değişiklikleri tespit etmek daha zordur. Bu bilgi eksikliği iskelet kaslarının büyümesi, metabolizması veya işlevlerinde pasif kas sertliğinin önemsiz olduğu anlamına gelmez. Yapılan birçok in vitro çalışma iskelet kaslarındaki pasif sertliğin ekstraselüler matriks (ECM) içinde bulunan kollajen bağ dokusu ağı tarafından sağlandığını göstermektedir. ECM'nin mekanotransdüksiyonun yanı sıra kas büyümesi ve adaptasyonu için de önemli bir rol oynadığı giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Ayrıca birçok araştırma pasif sertliğin kas performansı ve egzersiz uyumunda etkili olduğunu ortaya koymuştur[128]. Artan kollajen içeriği ve sertliği yalnızca tipik yaşlanma sürecinin bir parçası değil aynı zamanda spastisiteye bağlı kas patolojilerinin temelinde de yer almaktadır. Kas sertliğinin eklem hareket açıklığına olan etkisi belirgindir ve genellikle eklem sertliği ile ilişkilidir. Kas sertliğindeki azalma eklem subluksasyonuna yol açabilir. Bu nedenle iskelet kası sertliğini değerlendirmek ve izlemek için güvenilir, non-invaziv ve kantitatif tekniklerin geliştirilmesi önemlidir. Bu tür teknikler kas sertliğinin mekanizmalarını ve etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olmakla birlikte yaralanmalar sonrası doğru tanı konulmasına ve tedavi sürecinin iyileştirilmesine de katkı sağlar. İskelet kası son derece dinamik bir doku olduğundan ideal bir ölçüm yöntemi kas sertliğini hareket süresince ve anlık olarak belirleyebilmelidir. Ayrıca böyle bir teknik kas sertliğindeki küçük değişikliklere duyarlı olmalı ve kasın karmaşık yapısına rağmen mekanik özelliklerindeki değişimleri doğru bir şekilde belirleyebilmelidir. Bu bağlamda kantitatif ultrason elastografisi (UE) iskelet kaslarının mekanik özelliklerini değerlendirmede umut verici bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır[129].

Kasların belirli test koşulları altında üretebileceği en yüksek istemli kuvvet kas gücü olarak tanımlanır. Kas gücü eksikliği parezi (zayıflık), kas gücünün tam kaybı pleji olarak tanımlanabilir[130]. Kas gücü yaşla birlikte değişkenlik gösterip egzersizle arttırılabilir. Kas gücü: kas hastalıkları (dermatomiyozit, polimiyozit, muskuler distrofiler gibi), bazı nörolojik hastalıklar (multiple skleroz, amiotrofik lateral skleroz, Guillain Barré sendromu, Parkinson hastalığı, inme gibi), bazı kronik hastalıklar (kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı gibi), alkolizm, travma, ameliyat gibi farklı durumlarda bozulabilen bir vücut fonksiyonudur[131, 132].

Normal kas tonusu kasın hızlı ve etkili bir şekilde kasılmasını destekler. Düşük tonuslu bir kas yeterli stabilite sağlayamaz. Bu durum da kas gücünün azalmasına neden olabilir. Uygun bir tonus seviyesi kasın kasılmasını optimize eder. Kas sertliği aşırı derecede artarsa kaslar istemsiz olarak devamlı gerilime maruz kalır. Bu durum kasların koordinasyonunu ve işlevselliğini bozarak kas gücünün etkinliğini azaltabilir. Sonuç olarak kas sertliği ve kas gücü birbiriyle bağlantılıdır. Normal seviyelerde tonus gücü desteklerken aşırı ya da yetersiz tonus kas gücü üzerinde olumsuz etkilere yol açar[133]. Elde edilen bilimsel çalışmalar kas gücünün arttırılmasının optimal tonus ile birleştiğinde daha verimli hareket ve performans sağladığını göstermektedir. Bununla birlikte adaptasyonlar sırasında sinir sistemi ve kas sistemi arasında yeniden bir uyum süreci gereklidir[134].

### **2.3. Romatizmal Hastalıklarda Ultrasonografi**

Romatoloji alanında özellikle artrit konusunda tanısal görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler hastalara önemli klinik yararlar sağlamış ve hastalık patogeneziyle ilişkin verilerin gelişmesine katkıda bulunmuştur. Artrit tanısında ve eklem yapılarındaki hasarın ilerlemesinin izlenmesinde USG ve MRG'nin sağladığı faydalar belirgindir. Kas görüntüleme yöntemleri genellikle inflamatuvar kas hastalıklarının tanısına odaklanmıştır[135]. Bununla birlikte romatizmal hastalıklarla ilişkilendirilen kas semptomlarının etkisi ve yaygınlığına dair artan bilgi birikimi ve teknolojik yenilikler doğrultusunda son dönemde romatizmal hastalıklarda kas patolojilerinin değerlendirilmesinde görüntülemenin rolü daha fazla ön plana çıkmıştır[136].

Kas zayıflığı hastaların günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmesinde zorluklar yaratabilir. Bu durum hastalık aktivitesi ile ilişki içindedir[137]. Romatizmal hastalıklarda gözlenen genel kas patolojilerinin daha iyi anlaşılması hâlâ karşılanmamış önemli bir ihtiyaçtır. Bu doğrultuda alandaki bilgi boşluklarını hedef alan etkili stratejilerin geliştirilmesi gereklidir[138].

RA hastalarında %25-70 oranında kas zayıflığı ve düşük kas yoğunluğu izlenmektedir[139]. Yeni biyobelirteçler ve kas sertliği gibi durumlar ultrason kayma dalgası kullanılarak invaziv olmayan bir şekilde değerlendirilebilmektedir[9]. RA hastalarında kasların biyomekanik özelliklerini değerlendirmek için SWE yeni bir perspektif sunmaktadır. Yapılan çalışmalar SWE'nin periferik kas defisitlerini incelemek ve tespit etmekte etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir[140].

### **2.3.1. Kayma Dalgası Elastografisi-SWE**

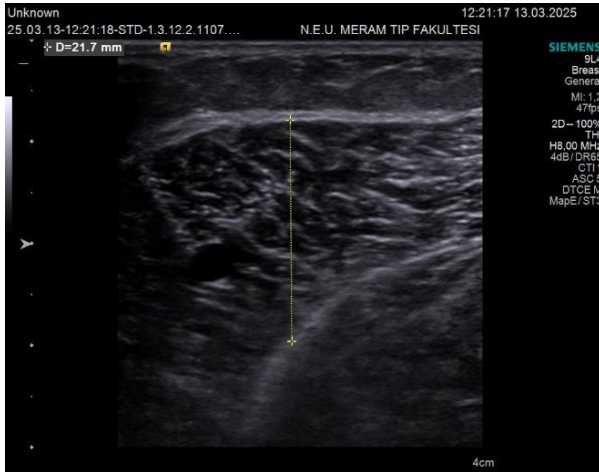
Shear Wave Elastography (SWE), bir ultrason görüntüleme tekniğidir ve dokuların mekanik özelliklerini değerlendirerek dokunun sertliğini ve elastikiyetini ölçer. SWE mekanik ve elastik doku özelliklerinin kantitatif ölçümünü sağlayan konvansiyonel ultrason tekniklerine ek olarak kas-iskelet sisteminin çeşitli travmatik ve patolojik durumlarının ilk değerlendirilmesi ve tedavi sürecinin izlenmesine katkı sunan, hızla gelişen bir ultrason görüntüleme yöntemidir[141].

Nitel yöntemler tıbbi teşhis alanlarında bazı durumlarda yaygın olarak kullanılsa da kas sertliğinin değerlendirilmesinde kantitatif yöntemler daha çok tercih edilmektedir. SWE kantitatif veri sağlama kapasitesi ve düşük operatör bağımlılığı ile doku sertliğini incelemek için tercih edilen güvenilir bir yöntemdir[142]. Son dönemde SWE karaciğer fibrozisinin (fibroscan) değerlendirilmesinde kullanılsa da kas dokusunun incelenmesi konusundaki potansiyeline olan ilgi giderek artmaktadır[143].

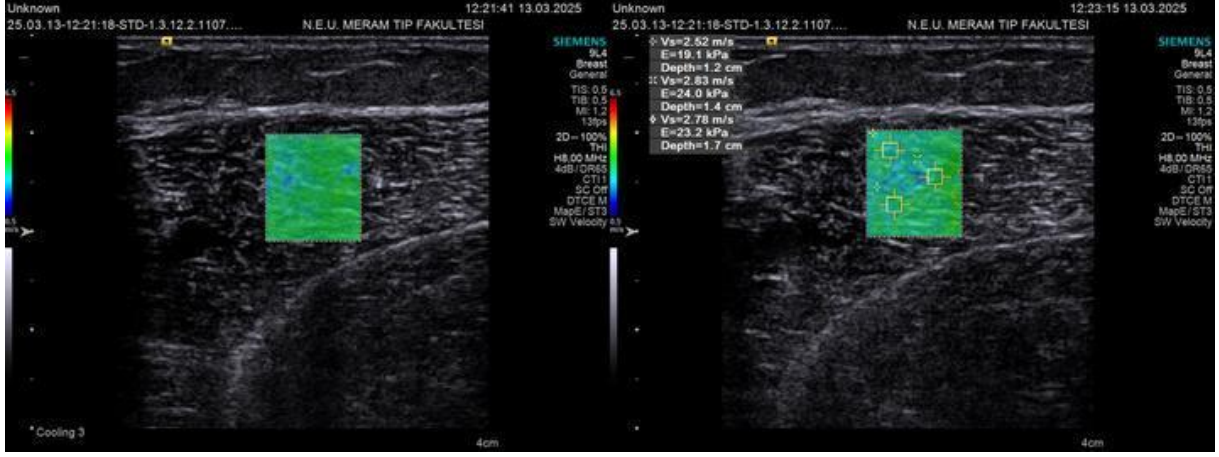
SWE klinik pratikte ve insan sağlığı araştırmalarında kas sertliğini değerlendirmek amacıyla daha fazla tercih edilen bir yöntem haline gelmektedir. Genel olarak literatür SWE'nin kas hasarını değerlendirmede umut verici bir yöntem olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır[144]. Bu yöntem akustik kayma dalgalarının dokuda nasıl yayıldığını izler. SWE dokulara transdüser aracılığıyla uygulanan odaklanmış ultrasonik titreşimler ile çalışır. Bu titreşimlerin dokular içindeki enerjisi itme darbesine dik yönlerde shear wave dalgalarını oluşturur. Bu dalgaların hızları eş zamanlı iletilen ultrason dalgalarının Doppler frekans modülasyonu ile ölçülür. Young modülü daha sonra shear wave hızının bir fonksiyonu olarak hesaplanır. Doku sertliği arttıkça shear wave hızının da paralel olarak arttığı gözlemlenir. Bu dalgalar sert dokularda daha hızlı ilerlerken yumuşak dokularda hız daha düşüktür[141]. SWE standart bir uygulama stresine dayansa da bazı sınırlamaları mevcuttur. Kayma dalgaları

derinlik arttıkça zayıflar. Bu nedenle çok derin dokular (örneğin deri >9 cm derinlikte) değerlendirilemez. Öte yandan kayma dalgalarını üretmek için yeterli doku derinliği gereklidir. Bu da çok yüzeysel yapıların değerlendirilmesini zorlaştırır. Deri üzerine yoğun bir jel katmanı uygulanarak bu sorun kısmen giderilebilir. Kayma dalgalarının ölçülen değerleri genellikle m/s (metre/saniye) ya da kPa (kilopascal) cinsinden ifade edilebilir. kPa birimiyle verilen esneklik  $E = 3\rho c^2$  formülü kullanılarak kayma dalgasının hızına dönüştürülebilir. Bu denklemde E Young modülünü,  $\rho$  doku yoğunluğunu ve c sesin hızını temsil eder[145]. Kas yoğunluğu sabit olarak 1000 g/dm<sup>3</sup> kabul edildiğinde kayma dalgasının yayılma hızı, bir materyalin elastik kayma sertliğinin bir göstergesi olan kesme modülünü hesaplamak için kullanılır[141, 142].

Birkaç çalışma SWE'nin gastrocnemius kas sertliğini ölçmek için güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmektedir[146]. Kas sertliği ölçümünde kullanılmasının dışında birçok çalışma: meme lezyonlarının teşhisi [147], servikal lenf nodları [148], tiroid nodları [149], karaciğer fibrozu [150]ve pankreas anormallikleri [150] gibi durumlarda SWE' nin tıpta yüksek tanısal performans sergilediğini bildirmiştir.



**Resim 1: Gastrocnemius kas kalınlığı ölçümünün ultrason görüntüsü**



Resim 2:Gastrocnemius kasının SWE görüntüsü



Resim 3: Gastrocnemius kas sertliği ölçümü sırasında katılımcının standart pozisyonu

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışma RA tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda hematolojik, biyokimyasal parametreleri ve ultrasonografik değerlendirmeleri karşılaştırmayı amaçlayan tek merkezli, prospektif, kesitsel bir çalışmadır. RA'lı hastalar hastalık aktivite düzeylerine göre alt gruplara ayrılarak değerlendirilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 7 Haziran 2024 tarihli 2024/5028 sayılı kararı doğrultusunda çalışmaya başlandı. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğine başvuran 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterlerine uyarak tanı almış, 18-70 yaş arası seropozitif RA tanılı 60 hasta ve aynı yaş aralığındaki 60 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. RA tanılı hastalar DAS28-CRP hastalık aktivite skoruna göre gruplandırıldı. Skor hesaplanmasında hastaların şiş eklem sayıları (SES), 28 eklem üzerinden hassas eklem sayıları (HES), vizüel ağrı skalası (VAS) ile C-reaktif protein (CRP, mg/L) verilerinden yararlandı. DAS28:  $(0.56 \times HES / 112) + (0.28 \times SES / 12) + (0.7 \times CRP) + (0.014 \times VAS)$  formülü kullanılarak bilgisayar destekli hesaplama programlarıyla hesaplandı. RA hastaları DAS28-CRP skorlarına göre iki gruba ayrıldı. Birinci grubu remisyon (DAS28-CRP <2,6) ve düşük hastalık aktivitesine sahip hastalar (DAS28-CRP 2,6–3,2) birlikte oluşturdu. İkinci grup ise orta hastalık aktivitesine sahip hastalardan (DAS28-CRP 3,2–5,1) oluştu. Hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksleri, tam kan sayımı elemanlarından lökosit, nötrofil, hemoglobin, platelet, sayıları, rutinde bakılan biyokimyasal tetkiklerden üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, magnezyum, total protein, albümin, AST (aspartat aminotransferaz), ALT (alanin aminotransferaz), ALP (alkalen fosfataz), GGT (gama glutamil transferaz), CPK (kreatin kinaz), TSH (tiroid stimulan hormon), PTH (parathormon), D vitamini, CRP ve ESH değerleri kaydedildi. Fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi amacıyla RA tanılı hasta grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (IPAQ- kısa form) uygulanarak veriler kaydedildi. DAS28-CRP skoruna göre gruplandırılmış RA tanılı hastaların ve sağlıklı kontrol grubun karşılaştırılabilmesi amacıyla ultrasonografi ile SWE incelemeleri yapıldı.

Tüm hasta ve kontrol grubuna ait ultrason ve SWE incelemeleri klinik verilere kör olarak kas iskelet radyolojisinde deneyimli bir radyolog tarafından gerçekleştirildi. İncelemeler

Siemens S3000 ultrason cihazı (Siemens Healthineers, Almanya) ve 9L 4 lineer prob kullanılarak yapıldı. İncelemeler sedye üzerinde pron pozisyonda, ayaklar ayak bileği düzeyinde sedyeden dışarıda olacak şekilde nötral pozisyonda yapıldı. Her iki kruris posteriorundan 1/3 proksimal kesimden sağ ve sol gastroknemius kası medial ve lateral başı değerlendirildi. B-modu incelemede her iki taraf için kas kalınlığı ölçüldü. SWE incelemede ise Young's Modülü kPa cinsinden kaydedildi. SWE ölçümü sırasında, prob gastroknemius kasının medial ve lateral başına yerleştirildi. Region of Interest (ROI) gastroknemius kasının ortasında, cilt altı 8 ila 20 mm derinlikte ve 8-10 mm × 8-10 mm boyutlarında olacak şekilde ayarlandı. Bölge kasın sertliğini temsil eden bir renk haritasıyla (düşük sertlik için mavi, yüksek sertlik için kırmızı) doldurulduktan sonra, kantitatif analiz sistemi (Q-BOX) ROI'nin merkezinde bulunan dairesel alandaki (çapı 4 mm) maksimum, minimum ve ortalama Young's Modülü değerlerini hesaplamak için başlatıldı. Her iki tarafta gastroknemius kasının medial ve lateral başlarından üçer SWE ölçümü yapıldı. Üç ölçümün ortalama değeri kas sertliğinin son değeri olarak alındı.

Çalışmaya katılan bireylere araştırma hakkında bilgi verildikten sonra her birinden aydınlatılmış onam formu alındı. Bilinen ek sistemik hastalığı olanlar, kas hastalığı bulunanlar, 18 yaşından küçük veya 70 yaşından büyük olanlar, gebeler, emzirenler, sigara içenler, 3 aydan fazla süreyle >5 mg/kg prednizolon eşdeğeri steroid kullananlar ve statin grubu ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

### **3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi**

İstatistiksel analizlerin elde edilmesinde Statistical Package for Social Science (SPSS) v.22 paket programı (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığına analitik (Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov testleri) ve görsel (histogram ve olasılık grafikleri) yöntemler kullanılarak bakıldı. Nominal değişkenlere ait sonuçlar ortalama ve standart sapma şeklinde belirtildi. Kategorik değişkenlerin sonuçları ise frekans ve yüzde dağılımları ile gösterildi. RA grubu ile sağlıklı grup arasında ve farklı hastalık aktivitesi olan RA alt grupları arasında karşılaştırmalar yapıldı. Bu karşılaştırmalarda verilerin normal dağıldığı gözlemlendiği için bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için “ki-kare testi” (Pearson ki-kare) kullanıldı. RA hastalarında gastroknemius kası kalınlığı ve sertliği ile klinik özellikler arasındaki ilişki incelemede ise Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 60 hasta RA grubunda ve 60 sağlıklı kontrol grubunda olmak üzere 120 birey dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerden sağlıklı gruptan iki kişi ve hasta gruptan bir kişi uç değer (outlier) olarak belirlenmiştir. Bu bireylerin ölçümleri, grubun genel dağılımından anlamlı derecede sapma gösterdiği için istatistiksel analizlerde yanlılığa neden olabileceğinden analizlerin güvenilirliğini etkilememesi amacıyla çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılan tüm bireyler kadın idi. Grupların yaş ortalamalarına bakıldığında RA grubu 49,71±8,81 yıl, kontrol grubu ise 47,29±5,18 yıl olarak belirlendi. Gruplar arasında yaş, VKİ ve fiziksel aktivite düzeyi açısından bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Tablo 2’de grupların demografik ve fiziksel özellikleri sunuldu.

**Tablo 2: Grupların demografik ve fiziksel özelliklerinin karşılaştırılması**

	<b>RA Grubu n=59</b>	<b>Sağlıklı Grup n=58</b>	<b>Test değeri</b>	<b>p değeri</b>
Yaş (yıl) (X±SS)	49,71±8,81	47,29±5,18	t=-1,806	0,074
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) (X±SS)	29,00±4,55	28,97±6,59	t=0,032	0,975
<b>Fiziksel aktivite düzeyi</b>				
Düşük aktivite düzeyi, n (%)	24 (40,7)	14 (24,1)	$\chi^2=0,270$	0.150
Orta aktivite düzeyi, n (%)	30 (50,8)	39 (67,2)		
Yüksek aktivite düzeyi, n (%)	5 (8,5)	5 (8,6)		

Hastalığa ait özellikler incelendiğinde RA hastalarının hastalık süresi 10,14±8,87 yıl ve DAS28-CRP değerleri ise 3,07±0,89 olarak bulundu. DAS28 skorlarına göre hastaların 24’ü (%40,7) remisyonda, 10’u (%16,9) düşük ve 25’i ise (%42,4) orta hastalık aktivitesi göstermekteydi. RA hastaların hastalığa ait özellikleri Tablo 3’de sunuldu.

**Tablo 3: RA hastalarının hastalığa ait özellikleri**

	<b>RA Grubu (n=59)</b>
Hastalık süresi (yıl) (X±SS)	10,14±8,87
<b>Hastalık aktivitesi (DAS28-CRP)</b>	
DAS28-CRP, (X±SS)	3,07±0,89
Remisyon (<2.6) n (%)	24 (40,7)
Düşük (2.6-3.2) n (%)	10 (16,9)
Orta (3.2- 5.1) n (%)	25 (42,4)
<b>Anti-CCP, n (%)</b>	
Pozitif	52 (88,1)
<b>RF, n (%)</b>	
Pozitif	53 (89,8)

Biyokimyasal parametrelerin gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 4’de sunuldu. Gruplar arasında lökosit, nötrofil, total protein, albümin, ESH ve CRP açısından anlamlı fark olduğu bulundu ( $p<0,05$ , Tablo 4). Diğer biyokimyasal parametreler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunmadığı belirlendi ( $p>0,05$ , Tablo 4).

**Tablo 4: Grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması**

Değişkenler	RA Grubu (n=59) ( $\bar{X}\pm SS$ )	Sağlıklı Grup (n=58) ( $\bar{X}\pm SS$ )	p değeri
Lökosit	8,39±2,25	7,12±1,41	<b>&lt;0,001</b>
Nötrofil	5,24±2,16	4,04±1,05	<b>&lt;0,001</b>
Hemoglobin	12,96±1,18	13,25±1,11	0,170
Platelet	295,53±71,52	284,97±64,79	0,405
Üre	26,69±7,79	25,83±6,17	0,512
Kreatin	0,70±0,14	0,75±0,10	0,070
Kreatin kinaz	75,24±51,36	78,03±29,69	0,723
Na	137,16±17,71	139,23±1,73	0,377
K	4,30±0,30	4,25±0,35	0,424
Ca	9,25±0,34	9,31±0,34	0,280
P	3,58±0,50	3,62±0,39	0,678
Magnezyum	1,99±0,18	2,05±0,16	0,065
Total protein	70,30±5,49	72,34±3,53	<b>0,019</b>
Albümin	41,14±3,48	43,73±2,78	<b>&lt;0,001</b>
AST	18,40±6,88	18,45±6,09	0,970
ALT	17,12±7,95	18,74±7,84	0,271
ALP	70,20±21,77	69,06±19,76	0,768
GGT	22,01±15,11	18,46±10,62	0,145
CRP	12,25±22,60	2,74±1,50	<b>0,002</b>
Sedimentasyon	17,74±12,95	10,06±5,07	<b>&lt;0,001</b>
TSH	2,29±2,26	1,88±0,87	0,202
PTH	42,81±17,63	43,23±15,35	0,890
D vitamini	24,50±14,14	20,87±8,64	0,097

İlaç kullanım durumları sorgulandığında RA hastalarından 25 (%42,4)'ünün Anti-TNF, 24 (%40,6)'ünün Leflunomid ve 16 (%27,1)'inin Hidroksiklorokin kullandığı öğrenildi. Tablo 5'de RA hastalarının güncel tedavileri sunuldu.

**Tablo 5: RA hastalarının güncel tedavileri**

Güncel Tedavi	RA Grubu (n=59) n (%)
Hidroksiklorokin	16 (27,1)
Metotreksat	11 (18,7)
Sülfosalazin	7 (11,9)
Anti-TNF	25 (42,4)
Leflunomid	24 (40,6)
JAK inhibitörü	12 (20,4)
Azatioprin	1 (1,7)
İlaç kullanmıyor	2 (3,4)

TNF: Tümör nekrozis faktör

Gastroknemius kas kalınlığı ve sertliği ölçüm sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması Tablo 6'da sunuldu. RA'lı bireylerin sağ ve sol medial gastroknemius kas kalınlıkları sağlıklı bireylere göre düşük bulundu ( $p=0,001$ ,  $p=0,016$ ). Aynı zamanda RA'lı bireylerin sol medial gastroknemius kas sertliğinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğu belirlendi ( $p=0,028$ ). Diğer parametreler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunmadığı belirlendi ( $p>0,05$ , Tablo 6).

**Tablo 6: Gastroknemius kası kalınlığı ve sertliğinin parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması**

Değişkenler	RA Grubu (n=59) ( $\bar{X}\pm SS$ )	Sağlıklı Grup (n=58) ( $\bar{X}\pm SS$ )	Test değeri	P değeri
<b>Gastroknemius Kas Kalınlık Ölçümü (mm)</b>				
Sağ Medial	15,51 $\pm$ 3,45	17,55 $\pm$ 3,18	t=3,328	<b>0,001</b>
Sağ Lateral	10,74 $\pm$ 3,25	11,26 $\pm$ 2,34	t=0,997	0,321
Sol Medial	15,43 $\pm$ 3,33	16,86 $\pm$ 2,95	t=2,450	<b>0,016</b>
Sol Lateral	10,42 $\pm$ 3,06	10,65 $\pm$ 2,00	t=0,475	0,635
<b>Gastroknemius Kas Sertliği Ölçümü (kPa)</b>				
Sağ Medial	34,57 $\pm$ 27,68	27,54 $\pm$ 15,53	t=-1,691	0,093
Sağ Lateral	30,63 $\pm$ 25,69	26,27 $\pm$ 17,88	t=-1,065	0,289
Sol Medial	35,47 $\pm$ 26,33	27,10 $\pm$ 11,31	t=-2,226	<b>0,028</b>
Sol Lateral	34,07 $\pm$ 27,11	25,69 $\pm$ 20,75	t=-1,875	0,063

RA hastalarında gastroknemius kası kalınlığı ve sertliği ile klinik özellikler arasındaki ilişki incelendiğinde sağ ve sol medial gastroknemius kası kalınlığı ile sedimentasyon değeri arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğu, sol gastroknemius kas sertliği ve sedimentasyon değeri arasında ise pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ( $p<0,05$ ,

Tablo 7). RA hastalarında gastroknemius kası kalınlığı ve sertliği ile hastalık aktivitesi ve CRP değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ , Tablo 7).

**Tablo 7: RA hastalarında gastroknemius kası kalınlığı/sertliği ile klinik özellikler arasındaki ilişki**

	DAS28-CRP		CRP		Sedimentasyon	
	r	p	r	p	r	p
<b>Kas Kalınlığı</b>						
Sağ Medial Gastroknemius	-0,159	0,230	-0,103	0,439	<b>-0,318</b>	<b>0,014*</b>
Sağ Lateral Gastroknemius	-0,158	0,233	-0,081	0,540	-0,121	0,361
Sol Medial Gastroknemius	-0,200	0,130	-0,170	0,199	<b>-0,316</b>	<b>0,015*</b>
Sol Lateral Gastroknemius	-0,215	0,102	-0,117	0,378	-0,145	0,273
<b>Kas Sertliği</b>						
Sağ Medial Gastroknemius	-0,183	0,165	-0,097	0,465	0,187	0,156
Sağ Lateral Gastroknemius	-0,149	0,261	-0,131	0,324	0,123	0,353
Sol Medial Gastroknemius	-0,075	0,575	0,194	0,142	<b>0,294</b>	<b>0,024*</b>
Sol Lateral Gastroknemius	-0,213	0,105	-0,159	0,228	0,043	0,749

RA hastalarında DAS28-CRP hastalık aktivitesi sınıflamasına göre gastroknemius kası kalınlığı ve sertliğinin karşılaştırılması Tablo 8’de sunuldu. Remisyon/düşük hastalık aktivitesi olan RA hastalarında orta düzeyde hastalık aktivitesi olan RA hastalarına göre sol medial ve lateral gastroknemius kas kalınlıklarının daha çok olduğu görüldü ( $p=0,048$ ,  $p=0,042$ ). Aynı zamanda remisyon/düşük hastalık aktivitesi olan RA hastalarında orta düzeyde hastalık aktivitesi olan RA hastalarına göre sağ medial ve lateral gastroknemius ve sol lateral gastroknemius kas sertliklerinin daha fazla olduğu belirlendi ( $p<0,05$ ).

**Tablo 8: RA hastalarında DAS28-CRP hastalık aktivitesi sınıflamasına göre gastroknemius kası kalınlığı ve sertliğinin karşılaştırılması**

	Remisyon/ Düşük HA (n=34) (X±SS)	Orta HA (n=25) (X±SS)	P değeri
<b>Kas Kalınlığı</b>			
Sağ Medial Gastroknemius	16,19±3,40	14,58±3,38	0,078
Sağ Lateral Gastroknemius	11,30±3,64	9,98±2,50	0,124
Sol Medial Gastroknemius	16,16±3,00	14,44±3,55	<b>0,048*</b>
Sol Lateral Gastroknemius	11,11±3,31	9,48±2,44	<b>0,042*</b>
<b>Kas Sertliği</b>			
Sağ Medial Gastroknemius	42,53±31,83	23,75±15,71	<b>0,009*</b>
Sağ Lateral Gastroknemius	37,22±30,76	21,67±12,22	<b>0,020*</b>
Sol Medial Gastroknemius	40,48±30,22	28,65±18,31	0,088
Sol Lateral Gastroknemius	41,71±30,07	23,69±18,38	<b>0,010*</b>

## 5. TARTIŞMA

Romatoid artrit; etyolojisi net bilinmeyen, simetrik, inflamatuvar, periferik bir poliartrittir. Tipik olarak kıkırdak ve kemik erozyonu yoluyla eklem tahribatına yol açar[1]. RA hastalarında %25-70 oranında kas zayıflığı ve düşük kas yoğunluğu izlenmektedir[8]. RA'daki miyopatik özellikleri tanımlamak ve araştırmak amacıyla invazif olmayan kantitatif yöntemlerin kullanımı son yıllarda artış göstermeye başlamış olsa da bu yöntemler henüz yaygınlaşmamış ve standart bir değerlendirme aracı haline gelmemiştir[9]. RA'da kasların biyomekanik durumuna yeni bir bakış açısı sunan ultrason kayma dalgası elastografisi (SWE) kullanılarak kaslar invazif olmayan bir şekilde değerlendirilebilir[10].

Bu prospektif çalışmamızda RA tanısı almış 59 hasta ve sağlıklı 58 kontrol grubu olmak üzere toplamda 117 birey değerlendirilmiştir. Her iki grup yaş, VKİ ve fiziksel aktivite düzeyleri açısından benzerlik göstermektedir. RA hastaları hastalık aktivitelerine göre gruplandırılmıştır. Her iki grupta da rutinde bakılan kan tetkikleri, biyokimyasal analizler ile birlikte USG kullanılarak gastroknemius kasının kalınlığı ve sertliği değerlendirilmiştir. RA hastalarının sonuçları hem sağlıklı kontrol grubu hem de hastalık aktivite düzeylerine göre gruplandırılmış olan RA hasta grubu ile karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Bu sayede hastalık aktivitesinin kas sertliği üzerindeki etkileri daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubunun kan tahlillerinde CRP ve ESH düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu RA hastalarında inflamasyonun bir yansıması olarak beklenen bir sonuçtur. Gabay ve Kushner'in yaptığı çalışmada CRP ve ESR'nin, RA hastalarının hastalık aktivitesini değerlendirmede önemli biyomarkerler olduğu vurgulanmıştır[151]. Çalışmamız literatürdeki diğer bulgularla tutarlı olarak bu parametrelerin inflamasyon şiddetini yansıttığını ve klinik izlemde değerli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda lökosit ve nötrofil sayılarının hasta grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu RA'nın sistemik inflamasyonla ilişkili bir hastalık olduğunu destekler. RA, özellikle eklem içindeki inflamasyonun yanı sıra periferik kan hücreleri üzerinde de etkiler yaratır. Bu durumun lökosit ve nötrofil artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir[152]. Öte yandan total protein ve albümin

seviyelerinin sağlıklı grupta daha yüksek, hasta grupta ise daha düşük bulunması inflamasyonun protein metabolizması üzerinde de etkiler yarattığını göstermektedir. RA hastalarında inflamasyona bağlı olarak aktiveleşen TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin, total protein ve albümin üretimi üzerinde baskılayıcı etkiler yarattığı literatürde yaygın olarak bildirilmiştir[153]. Çalışmamız literatürde yer alan verilerle uyumlu olup RA hastalarında lökosit ve nötrofil artışı ile düşük protein seviyelerinin inflamasyonla bağlantılı biyokimyasal değişiklikler olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda RA hastalarının sağ ve sol medial gastroknemius kas kalınlıkları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş ancak sağ ve sol lateral gastroknemius kaslarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. RA'ya bağlı kas yapısındaki değişiklikler, hayvan çalışmalarında açıkça ortaya konmuştur. Oyenihi ve ark. nın yaptığı çalışmada kaslara özgü (lif türüne özgü değil) redoks profilinin deneysel olarak oluşturulan romatoid artrit karşı kasların atrofi tepkisindeki rolünü belirlemek için değerlendirilmesinin önemi vurgulanmıştır. Farklı kasların hastalığa karşı farklı düzeylerde duyarlılık göstermesi insan çalışmalarında RA'ya karşı kas yanıtının birden fazla kasta değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Sıçanlarda yapılan bu çalışmada gastroknemius, ekstansör digitorum longus, soleus kaslarında ciddi atrofi ve oksidatif stres görülürken vastus lateralis kütlesi artışı izlenmiştir. İnsan çalışmalarında sıklıkla kullanılan vastus lateralis gibi kaslar üzerinden yapılan değerlendirmeler, RA'nın kas sağlığı üzerindeki etkilerini tam anlamıyla yansıtmayabilir[154]. Bu nedenle çalışmamızda RA ile ilişkili kas değişikliklerinin daha duyarlı şekilde izlenebileceği düşünülen gastroknemius kası tercih edilmiş ve medial bölgesinde anlamlı derecede atrofi saptanmıştır. Çalışmamız hayvan çalışmalarında oluşturulan deneysel RA modelinde gastroknemius kasındaki atrofi bulgularını saptayan bu çalışmayı ve literatürdeki benzer bulguları destekler niteliktedir. Flippin ve ark. nın sıçanlarla yaptığı çalışmada artritli sıçanlarda, IL-6 seviyesi serumda daha yüksek bulunmuş ve gastroknemius kasında atrofi gözlenmiştir[155]. Bu bulgu çalışmamızda belirttiğimiz RA'nın gastroknemius kasını etkilemesiyle paralellik göstermektedir. L. Santos ve ark. nın 22 RA hastasını 1 yıl izleyerek yaptığı çalışmada RA hastalarında quadriceps kaslarında yapısal kalite kaybı (pennasyon açısı azalması) ve kas gücünde azalma olduğu gösterilmiş, kas kalınlığı ve klinik işlevsellikte anlamlı bir değişiklik gösterilmemiştir[156]. Bizim çalışmamızda ise RA hastalarında gastroknemius kas kalınlığında anlamlı bir azalma gözlemlenmiş olup RA'nın farklı kas grupları üzerindeki etkilerinin değişken olabileceğini göstermektedir. Çalışmamız bu

yönüyle literatürdeki farklı kas grupları üzerinden yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir. RA'nın kas kitlesi üzerinde yıkıcı bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu durum daha önce literatürde tanımlanan inflamasyon, fiziksel inaktivite ve sekonder sarkopeni süreçleriyle tutarlıdır[157, 158]. RA'da kas dokusunda kronik inflamasyona bağlı olarak esneklik kaybının geliştiği, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin kas protein yıkımını artırarak kas kitlesinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir[159]. Çalışmamızda da bu mekanizmayı destekler şekilde RA hastalarının gastroknemius kas kalınlıklarının sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı bulunmuştur.

Çalışmamızda RA'lı bireylerin sol medial gastroknemius kas sertliğinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu RA'ya bağlı olası fibrotik değişiklikleri, inflamatuvar süreçleri akla getirmektedir. Matthew ve ark. nın yaptığı çalışmada RA hastaları ile sağlıklı kontrollerin uyluk kasları MR kullanılarak karşılaştırılmış, aktif RA hastalarının kaslarında sağlıklı bireylere göre daha yüksek yağ oranı ve T2 sinyal değeri gibi değişiklikler bulunmuştur[160]. Yağ infiltrasyonu tek başına kas sertliğini arttıran bir faktör olmamakla birlikte RA'da gözlenen inflamatuvar süreçlerin hem yağlanma hem de fibrotik değişikliklere neden olması kas sertliğinin artışında rol oynayabilir. Bu bulgu da bizim çalışmamızla paralel olarak kasların inflamasyondan ve yapısal bozulmalardan etkilendiğini göstermektedir. Serena ve ark. nın yaptığı çalışmada hastalar tarafından tanımlanan sertliğin sadece eklemelerde değil tüm vücutta meydana geldiği belirtilmiştir[161]. Bu doğrultuda kas sertliği, RA hastalarında inflamatuvar aktivitenin bir yansıması olabilir ve hasta tarafından bildirilen sertlik deneyimlerinin bir parçası olarak değerlendirilebilir. RA'lı bireylerde kas sertliği özellikle belirli kas gruplarında daha belirgin olabilir. Pruyn ve ark. nın yaptığı çalışmada diz ve ayağın medial bölgesinin hareket esnasında yüklere daha duyarlı olduğu ve bu durumun medial gastroknemius kasının, lateral gastroknemius kasına kıyasla daha fazla çalışmasına neden olduğu belirtilmiştir[162]. Leung ve ark. nın yaptığı bir başka çalışmada ise eksantrik topuk düşüşü egzersizi sonrası medial gastroknemius kasının lateral gastroknemius kasına kıyasla daha fazla sertlik artışı gösterdiği bulunmuştur. Bu bulgu kasların biyomekanik yük altında farklı tepkiler verdiğini ve medial gastroknemius kasının egzersizle daha fazla yük taşıyan kas olarak daha belirgin sertlik artışı yaşadığını ortaya koymaktadır[163]. Çalışmamızda RA hastalarının medial gastroknemius kasındaki sertlik artışının lateral kasla kıyaslandığında daha yüksek bulunması Leung, Pruyn ve ark. nın bulgularıyla paralellik göstermektedir. Medial gastroknemius kası, postüral stabiliteyi sağlamak için daha fazla yük

taşıyan bir kas olduğundan inflamasyon ve ağrıya karşı daha duyarlı olabilir. Bu nedenle kas sertliğindeki artışın, hem biyomekanik yük taşıma kapasitesinin hem de inflamasyonun etkisiyle artmış olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda sol medial gastroknemius kasında belirgin bir sertlik saptanmış olması hastaların postürel alışkanlıkları veya dominant ekstremiteler kullanımıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda RA hastalarında, ESH değeri arttıkça sağ ve sol medial gastroknemius kaslarının kalınlığının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir. ESH, inflamasyonun bir göstergesi olup özellikle aktif RA'da yüksek saptanır. Çalışmamızdaki bulgular RA hastalarında ESH değeri arttıkça kas kalınlığının azaldığını gösterdiği için inflamasyonun kas yapısındaki değişiklikleri hızlandırabileceğini düşündürmektedir. RA gibi inflamasyon ilişkili hastalıklarda kas atrofisi ve kas zayıflığı inflamasyona paralel olabilir. Jon M ve ark. çalışmasında RA'da inflamatuvar kaşeksi (kronik hastalığa bağlı kas kaybı) geliştiğini belirtmişlerdir[164]. Sally Fenton ve ark. da yine aynı şekilde inflamasyonun ve fiziksel aktivite azlığının kas üzerine olumsuz etkisi olduğunu belirtmişlerdir[165]. Çalışmamız, literatürdeki bu bulguları destekleyerek ESH ile kas kalınlığı arasındaki ilişkiyi ve inflamasyonun RA hastalarında kas yapısındaki değişikliklerdeki rolünü ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda RA hastalarında, sol gastroknemius kas sertliği ile ESH değeri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ESH değerleri arttıkça sol gastroknemius kas sertliğinin de arttığı görülmüştür. Bu bulgu RA'daki inflamasyonun kas dokusu üzerinde etkili olduğunu ve inflamasyon arttıkça kas sertliğinde belirgin bir artış gözlemlendiğini göstermektedir. Sağ gastroknemius kasında benzer bir ilişkinin saptanmaması, RA hastalarında inflamasyonun kas tutulumunu simetrik olarak etkilemediğini ve belirli kas gruplarının daha fazla etkilenebileceğini düşündürmektedir. Bu durum bireylerin günlük hareket alışkanlıkları, postüral adaptasyonları ve yük dağılımı farklılıkları ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda RA hastalarında, gastroknemius kas kalınlığı ve sertliği ile hastalık aktivitesi ve CRP değeri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde RA hastalarında kas değişikliklerinin varlığı sıkça bildirilmiştir. RA hastalarında kas atrofisi, kas güçsüzlüğü ve sertliği gibi kas iskelet sistemi sorunları sıklıkla görülmektedir[157]. Huffman ve ark. nın iskelet kasına ait moleküler düzeydeki değişiklikleri incelediği bir çalışmada, uyluk kası biyopsileri üzerinden yaptıkları analizlerde RA'lı bireylerde IL-6 başta olmak üzere çeşitli

inflamatuvar belirteçlerin kas içinde arttığı saptanmıştır. Bu artışın hastalık aktivitesi, ağrı, fiziksel inaktivite ve sakatlıkla ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca kas dokusunda metabolik değişiklikler ve fibrozisle ilişkili aminoasit düzeylerinin de anlamlı düzeyde farklılaştığı belirlenmiştir[166]. Çalışmamızda gastroknemius kası kalınlığı ve sertliği ile hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamamız kas dokusundaki inflamatuvar süreçlerin her zaman sistemik inflamasyon göstergeleriyle doğrudan ilişkili olmadığını ve daha hassas yöntemlerle (örneğin biyopsi temelli moleküler analizlerle) hastalık aktivitesine bağlı değişikliklerin ortaya konabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle RA'da kas etkilenmesini değerlendirirken yalnızca klinik ve biyokimyasal aktivite göstergeleriyle sınırlı kalmamak, doku düzeyindeki kronik inflamatuvar ve metabolik süreçleri de göz önünde bulundurmak önemlidir. Toini ve ark. nın yaptığı bir çalışmada da RA hastalarında kas performansı ve hastalık aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Aynı çalışmada yüksek hastalık aktivitesinin kas gücü ve fonksiyonel kapasiteyi olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir[167]. Buna karşın bizim çalışmamızda gastroknemius kas kalınlığı ve sertliği ile hastalık aktivitesi ve CRP değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu kas yapısındaki değişimlerin sadece inflamasyona bağlı olmadığını ve başka mekanizmaların da etkili olabileceğini düşündürmektedir. Nöromusküler değişiklikler, mekanik stres ve bireysel kas adaptasyonları, hastalık süresi gibi etkenler kas yapısındaki değişiklikleri etkileyebilir. Ayrıca kullanılan ölçüm yöntemleri, hastaların hastalık evreleri ve popülasyon özellikleri de farklı sonuçların ortaya çıkmasına neden olabilir. Toini ve ark. nın çalışmasında değerlendirilen kas performansı doğrudan fonksiyonel durumu yansıtırken bizim çalışmamızda kullanılan kas kalınlığı ve sertliği ölçümleri daha çok kasın yapısal ve mekanik özelliklerine odaklanmaktadır. Bu yöntemsel farklılık da elde edilen sonuçların ayrışmasında etkili olabilir. Kas performansı ile yapısal özellikler arasında ilişki bulunmakla birlikte bu ilişkinin zaman içinde gelişebileceği ve yapısal değişikliklerin fonksiyona yansımalarının uzun bir süreci gerektirebileceği düşünülmektedir. Kas sertliği, kas fonksiyonu ile ilişkili olabilecek potansiyel bir biyomekanik parametre olsa da doğrudan fonksiyonel kapasiteyi temsil etmez. Kas kalınlığı ve sertliği, kas yapısındaki değişiklikleri yansıtan biyomarkerler olarak kullanılırken kas performansı doğrudan fonksiyonel kapasiteyi gösteren bir ölçüt olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu fark kas yapısındaki değişikliklerin (örneğin kalınlık ve sertlik) kas performansı üzerindeki etkisinin uzun süreli bir izlemde değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir. Bu nedenle kas fonksiyonu ile ilişkili ölçümler (örneğin kas gücü) doğrudan inflamasyonla ilişkili olabilirken

yapısal ölçümler (gastroknemius kas kalınlığı ve sertliği) dolaylı bir etkiyi gösterebilir. Ayrıca örneklem sayısının sınırlı olması, korelasyon analizlerinde anlamlılık düzeyine ulaşmayı zorlaştırmış olabilir. Elde edilen bulgular, hastalık aktivitesi ile kas sağlığı arasındaki ilişkinin lineer bir yapıda olmadığı ve eşik temelli olabileceği düşüncesini ortaya koymaktadır. Kas sağlığı ile hastalık aktivitesinin ilişkisi belirli bir eşik değeri aşıldığında daha belirgin hale gelebilir. Bu durum geniş örneklemle yapılacak çalışmalarda daha net şekilde test edilebilir.

Çalışmamızda gastroknemius kas kalınlığı ve sertliği ile ESH arasında ilişki bulunurken CRP ile ilişki bulunmaması CRP ve ESH'nin inflamasyonu yansıtmadaki farklarından kaynaklanıyor olabilir. ESH, özellikle kronik inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilir. Yavaş yükselir ancak uzun süre yüksek kalabilir. Bu da kronik inflamasyonun neden olduğu yapısal değişikliklerle daha yakından ilişkili olduğunu gösterebilir. CRP, akut faz yanıtının daha hassas ve hızlı değişen bir göstergesi olup kısa süreli inflamatuvar ataklarda daha belirgin şekilde artış gösterebilir. Dolayısıyla CRP düzeyi hastanın mevcut klinik inflamasyon seviyesini yansıtırken kas kalınlığı ve sertliği gibi parametreler daha çok kronik inflamatuvar yükün sonucu olabilir. Ayrıca CRP'nin bireyler arası değişkenlik göstermesi ve bazı hastalarda normal sınırlarda seyretmesi istatistiksel analizlerde ilişki saptanmasını zorlaştırabilir. Hurnakova ve ark. nın yaptığı çalışmada CRP seviyelerinin bireyler arasında değişkenlik gösterebileceği ve bazı RA hastalarında CRP'nin normal sınırlarda seyretmesine rağmen klinik inflamasyonun devam edebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada aktif RA hastalarının yaklaşık %32'sinin CRP düzeyleri normal veya düşük olmasına rağmen inflamasyonu gösterdiği kanıtlanan calprotectin seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur[168]. Bu durum CRP'nin hastalık aktivitesini her zaman doğru yansıtmayabileceğini ve tek başına güvenilir bir belirteç olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda RA hastaları, hastalık aktivitesine göre iki gruba ayrılarak gastroknemius kas kalınlığı ve sertliği değerlendirilmiştir. Remisyon veya düşük hastalık aktivitesi gösteren hastalarda, orta düzey hastalık aktivitesi olanlara kıyasla sol medial ve lateral gastroknemius kas kalınlıklarının istatistiksel anlamlı şekilde daha fazla olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu grupta sağ medial ve lateral gastroknemius ile sol lateral gastroknemius kaslarının sertlik değerleri de istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular hastalık aktivitesi azalsa bile kas kalınlığı ve sertliğindeki değişimlerin devam edebileceğini göstermektedir. Literatürde benzer olarak Radić ve ark. nın Hırvatistan'da gerçekleştirdiği ulusal tabanlı çalışmada RA

hastalarında DAS28 skorları, CRP ve ESH düzeyleri gibi inflamasyon göstergelerinin, özellikle kadın katılımcılarda kas gücünün anlamlı negatif öngörücüleri olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada hassas ve şiş eklem sayılarının da düşük kas gücü ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Bu sonuçlar hastalık aktivitesi, inflamasyon ve kas fonksiyonu arasında doğrudan bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir[169]. Radić ve ark. nın bulguları 199 Finli RA hastası üzerinde yapılan başka bir çalışmanın sonuçlarıyla da tutarlıdır. Bu çalışmada DAS28 aktivite seviyesindeki artışla birlikte kas performansına ilişkin bileşik puanlarda azalma gözlenmiştir[137]. Benzer şekilde Mısır'da 50 RA hastası üzerinde yapılan bir çalışmada da DAS28-ESR skoru ile kas performans testleri, fiziksel aktivite düzeyi ve yorgunluk skoru arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır[163]. Her ne kadar bizim çalışmamızda doğrudan kas gücü ölçülmemiş olsa da değerlendirilen kas kalınlığı ve sertliği, kas gücüyle ilişkili biyolojik göstergeler olarak kabul edilebilir. Nitekim Secomb ve ark. nın yaptığı çalışmada vastus lateralis ve lateral gastrocnemius kaslarının kalınlığı, pennasyon açısı, özellikle de kas-tendon kompleksinin sertliğinin kuvvet üretimi gibi performans ölçütleriyle anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir[170]. Bu da kas sertliği gibi yapısal özelliklerin, kas fonksiyonu üzerinde etkili olduğunu desteklemektedir. Buna karşın Alfuraih ve ark. nın quadriceps, hamstring, biceps brachii kasları üzerinde yaptığı bir çalışmada farklı hastalık aktivitesine sahip RA hasta grupları (yeni tanı, aktif hastalık, remisyon) ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında SWE ile ölçülen kas sertliğinde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alfuraih ve ark. bu durumu RA'daki kas içi histopatolojik değişimlerin elastik özelliklere yansiyacak kadar belirgin olmamasıyla açıklamışlardır. Aynı çalışmada yeni tanı konmuş ve aktif RA grubunda sağlıklı gruba göre önemli düzeyde kas güçsüzlüğü saptanmıştır. Remisyon grubunda ise sadece diz fleksiyon kuvvetinde anlamlı derecede azalma olduğunu belirtilmiştir. RA hastalarının genel kas performansı ise sağlıklı gruba göre düşük bulunmuştur. SWE ile ölçülen kas sertliği ile kas gücü testleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Alfuraih ve ark. kas güçsüzlüğünün varlığına rağmen SWE ile kas sertliğinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemesini Yamada ve ark. nın çalışmasına atıfta bulunarak kas içi metabolik bozulma (örneğin kalsiyum disregülasyonu, oksidatif stres), hareketsizlik, ağrı, eklem deformitesi gibi sekonder nedenlerle açıklamışlardır[8]. Bu bağlamda Alfuraih ve ark. SWE'nin RA'da kas yapısındaki bozulmaları göstermede yetersiz olabileceğini ileri sürmüşlerdir [9]. Alfuraih ve ark. nın aksine bizim çalışmamızda remisyon/düşük hastalık aktivitesine sahip hastalar ile orta hastalık aktivitesine sahip hastalar arasında kas özellikleri bakımından gözlenen farklılık, hastalık aktivitesi ile kas

yapısı arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Remisyon/düşük hastalık aktivitesine sahip hastalarda kas kalınlığının artmış olması hastalık kontrolünün kas yapısı üzerinde olumlu etkileri olabileceğini düşündürmektedir. Hastalık aktivitesinin azalmasıyla birlikte inflamasyonun kontrol altına alınması kas protein sentezinin yeniden dengelenmesine ve kas kalınlığında artışa katkıda bulunabilir. Ancak inflamasyonun azalmasına rağmen kas yapısında devam eden fibrotik değişiklikler ve artan kas sertliği fonksiyonel iyileşmeyi engelleyebilir. Yun ve ark. nın yaptığı bir çalışmada uzun süreli RA hastalarında kas kütlesi ve fonksiyonunun bozulduğu bunun da fiziksel işlevselliği olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Özellikle yüksek hastalık aktivitesine sahip RA hastalarında TNF inhibitörleri kullansalar dahi düşük kas kütesinin devam etmesi tedaviye rağmen bazı hastalarda kas yapısının korunamayacağı belirtilmiştir[171]. Çalışmamız Yun ve ark. nın bulgularıyla paralel olup hastalık kontrolünün kas yapısını korumadaki önemini vurgulamakta ve hastalık aktivitesi ile kas yapısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu savunmaktadır. Çalışmamızda remisyon/düşük hastalık aktivitesi gösteren hastalarda kas kalınlığının artmış bulunması tedavi sürecinin kas yapısına olumlu bir etkisi olduğunu ve daha iyi kontrol altına alınan hastalarda kas fonksiyonunun korunabileceğini düşündürmektedir. Özsoy ve ark. nın yaptığı bir çalışmada biyolojik ajan ile tedavi edilen hastalarda kas fonksiyonunun ve kalınlığının arttığı gösterilmiştir[172]. Tournadre ve ark. nın yaptığı bir çalışmada biyolojik ajanlara erken dönemde başlanmasının kas-iskelet sisteminde geri dönüşümsüz hasar oluşmadan önce müdahale şansı tanıdığı ve bu nedenle kas yapısının daha iyi korunabildiği bildirilmektedir[173]. Bizim çalışmamızda da remisyon/düşük hastalık aktivitesi gösteren hastalarda kas kalınlığının artmış olması aldığı biyolojik ajan tedavisinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda remisyon/düşük hastalık aktivitesi gösteren hasta grubunda kas sertliğinin arttığının gözlemlenmesi ise daha dikkatli yorumlanmalıdır. Bu bulgu kas yapısının daha dayanıklı hale geldiği bir durumu ya da inflamasyon azalmasına rağmen fibrozisin devam ettiğini ifade edebilir. Kas sertliğindeki artışın nedeninin fibrotik değişikliklerle mi yoksa fonksiyonel/tonik artışla mı ilişkili olduğunu belirlemek zordur. SWE kasın sertliğini objektif olarak ölçse de bu sertliğin fizyolojik (tonus, kondisyon) mi yoksa patolojik (fibrozis, inflamasyon) mi olduğunu belirlemek için tek başına yeterli değildir[174]. Buna karşın daha aktif olan orta aktif RA hasta grubunda kas sertliği gözlenmemesi yüksek inflamasyonun kas yapısına farklı mekanizmalarla (örneğin, kas kaybı veya fonksiyonel zayıflama) etki ettiğini düşündürebilir. Bu bulgular inflamasyonun kas yapısındaki etkilerinin karmaşık ve çok boyutlu olduğunu göstermektedir. RA'daki inflamasyonun kas üzerindeki

etkilerini net bir şekilde anlayabilmek için daha derinlemesine çalışmalara ve kas disfonksiyonunu hedefleyen tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Lemmey ve ark. çalışmasında RA hastalarında kas disfonksiyonu ve kas zayıflığını tedavi etmek için özel tedavi stratejilerinin gerektiğini vurgulamışlardır[175]. Bu yaklaşım, bizim çalışmamızda da benzer şekilde önemli bir yer tutmaktadır.

Çalışmamızda sağ ve sol gastroknemius kaslarının kalınlığı ve sertliğinin farklı düzeyde etkilendiği gözlenmiştir. Bu farklılık dominant bacak kullanımı, asimetrik tutulum, lokalize ağrı gibi faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Özellikle ağırlı taraftan kaçınma davranışları ve bacaklar arasındaki kullanım dengesizlikleri kas yapılarını farklı düzeylerde etkileyebilir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada RA'lı bireylerde gastroknemius kasının kalınlığı ve sertliği SWE yöntemi ile değerlendirilmiş, elde edilen veriler sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak hastalık aktivitesi ile ilişkisi incelenmiştir. Bulgular; RA'lı bireylerde gastroknemius kas kalınlığının azaldığını, kas sertliğinin ise arttığını göstermiştir. Ayrıca kas kalınlığı ve sertliği ile ESH düzeyleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanırken CRP ve DAS28-CRP skorları ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Remisyon/düşük hastalık aktivitesine sahip bireylerde kas kalınlığının daha iyi korunduğu buna karşın sertlik değerlerinin gastroknemius kasının bazı bölgelerinde daha yüksek olduğu görülmüştür.

RA, kas atrofisi ile sınırlı kalmayıp inflamasyonun kas dokusunda yapısal bozukluklara yol açan bir hastalıktır. İnflamasyon, kas hücrelerinin yapısındaki değişikliklerle birlikte kas fonksiyonlarını etkiler ve asimetrik bir tutulum gösterebilir. RA yönetiminde kas sağlığını da dikkate alan bireyselleştirilmiş yaklaşım ve egzersiz programları önemlidir. Çalışmamız RA hastalarında kas sağlığını iyileştirmek amacıyla geliştirilecek tedavi ve rehabilitasyon stratejileri için önemli bir temel sağlamaktadır. Bu bağlamda farmakolojik tedavilerin yanında fizik tedavi, egzersiz programları gibi kas performansını arttırmaya yönelik yaklaşımların RA tedavi planlarına dahil edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

RA'da kas sertliği, inflamasyonun yanı sıra postürel ve biyomekanik faktörlerden etkilenmektedir. Dolayısıyla RA tedavisinde yalnızca inflamasyonun baskılanması yeterli olmayıp kas fonksiyonlarının bütüncül bir şekilde değerlendirilmesi ve düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda hastalık aktivitesinin düşük olduğu bireylerde gözlenen kas sertliği artışı inflamasyonun azalmasına rağmen kas dokusunda fibrotik değişikliklerin sürüyor olabileceğini ya da kasın daha dayanıklı bir hale geldiğini düşündürmektedir. Bu durum inflamasyon düzeyinin tek başına kas yapısındaki değişimleri açıklamada yetersiz kalabileceğini göstermekte ve RA'da kas sağlığını etkileyen çoklu mekanizmaların varlığına işaret etmektedir.

Sonuç olarak RA hastalarında yalnızca inflamasyonun baskılanması yeterli olmayıp kas fonksiyonlarının bütüncül olarak değerlendirilmesi ve izlenmesi gerekmektedir. SWE ile yapılan non-invaziv kas değerlendirmeleri klasik klinik değerlendirmelere ek olarak RA hastalarında subklinik kas değişimlerinin saptanmasına ve erken dönemde müdahale

stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlayabilir. Çalışmamız kas dokusunun değerlendirilmesinde SWE'nin uygulanabilirliğini göstererek bu yöntemin RA hasta yönetiminde yeni bir izlem parametresi olarak kullanılabilmesine işaret etmektedir. Ancak SWE yönteminin sonuçlarının daha geniş çalışmalarla ve fonksiyonel testlerle desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmamız aynı zamanda biyolojik ajanların kas yapısı üzerinde olumlu etkiler yaratabileceğini ve bu potansiyel etkilerin daha kapsamlı ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarında dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Bu kısıtlamalar arasında; çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının sınırlı olması, kas gücünü objektif olarak değerlendiren fonksiyonel testlerin uygulanmamış olması ve yalnızca bir kas grubunun incelenmiş olması yer almaktadır. Bu faktörler elde edilen sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabileceğinden kas kalınlığı ve sertliği üzerine tedavi süresi, ilaç kullanımı ve fiziksel aktivite düzeyi gibi değişkenlerin etkilerini daha kapsamlı şekilde değerlendirebilmek için bulguların geçerliliğini artıracak daha geniş örneklemler, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Lee, D.M. and M.E. Weinblatt, *Rheumatoid arthritis*. Lancet, 2001. **358**(9285): p. 903-11.
2. Fleming, A., J.M. Crown, and M. Corbett, *Early rheumatoid disease. I. Onset*. Ann Rheum Dis, 1976. **35**(4): p. 357-60.
3. Lehtinen, J.T., et al., *Incidence of acromioclavicular joint involvement in rheumatoid arthritis: a 15 year endpoint study*. J Rheumatol, 1999. **26**(6): p. 1239-41.
4. Sims-Williams, H., M.I. Jayson, and H. Baddeley, *Rheumatoid involvement of the lumbar spine*. Ann Rheum Dis, 1977. **36**(6): p. 524-31.
5. Hastings, D.E. and J.A. Evans, *Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift*. J Bone Joint Surg Am, 1975. **57**(7): p. 930-4.
6. Wolfe, F. and J.T. Sharp, *Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression*. Arthritis Rheum, 1998. **41**(9): p. 1571-82.
7. Anderson, J.K., et al., *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 (PDASI) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA)*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2011. **63 Suppl 11**: p. S14-36.
8. Yamada, T., et al., *Muscle Weakness in Rheumatoid Arthritis: The Role of Ca(2+) and Free Radical Signaling*. EBioMedicine, 2017. **23**: p. 12-19.
9. Alfuraih, A.M., et al., *Muscle stiffness in rheumatoid arthritis is not altered or associated with muscle weakness: A shear wave elastography study*. Mod Rheumatol, 2020. **30**(4): p. 617-625.
10. Okyar Baş, A., et al., *Changes in muscle quality identified by shear-wave elastography and association with sarcopenia*. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2023. **47**(2): p. 253-264.
11. Smolen, J.S., D. Aletaha, and I.B. McInnes, *Rheumatoid arthritis*. Lancet, 2016. **388**(10055): p. 2023-2038.
12. Wasserman, A.M., *Diagnosis and management of rheumatoid arthritis*. Am Fam Physician, 2011. **84**(11): p. 1245-52.
13. Cojocaru, M., et al., *Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis*. Maedica (Bucur), 2010. **5**(4): p. 286-91.
14. de Brito Rocha, S., D.C. Baldo, and L.E.C. Andrade, *Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis*. Adv Rheumatol, 2019. **59**(1): p. 2.
15. Crowson, C.S., et al., *The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(3): p. 633-9.
16. Biver, E., et al., *Low and stable prevalence of rheumatoid arthritis in northern France*. Joint Bone Spine, 2009. **76**(5): p. 497-500.

17. Ahlmén, M., et al., *Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 230-3.
18. Kalla, A.A. and M. Tikly, *Rheumatoid arthritis in the developing world*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2003. **17**(5): p. 863-75.
19. Firestein, G.S. and I.B. McInnes, *Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis*. Immunity, 2017. **46**(2): p. 183-196.
20. Cooles, F.A. and J.D. Isaacs, *Pathophysiology of rheumatoid arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2011. **23**(3): p. 233-40.
21. Shiozawa, S., K. Shiozawa, and T. Fujita, *Morphologic observations in the early phase of the cartilage-pannus junction. Light and electron microscopic studies of active cellular pannus*. Arthritis Rheum, 1983. **26**(4): p. 472-8.
22. Wisłowska, M., [*Etiopathogenesis of rheumatoid arthritis*]. Przegl Lek, 1996. **53**(10): p. 755-60.
23. MacGregor, A.J., et al., *Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(1): p. 30-7.
24. Petrovská, N., et al., *The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis*. Autoimmun Rev, 2021. **20**(5): p. 102797.
25. Weyand, C.M., et al., *The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis*. Ann Intern Med, 1992. **117**(10): p. 801-6.
26. Song, X. and Q. Lin, *Genomics, transcriptomics and proteomics to elucidate the pathogenesis of rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int, 2017. **37**(8): p. 1257-1265.
27. Deane, K.D., et al., *Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017. **31**(1): p. 3-18.
28. Carlens, C., et al., *Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **181**(11): p. 1217-22.
29. Karlson, E.W., et al., *Gene-environment interaction between HLA-DRB1 shared epitope and heavy cigarette smoking in predicting incident rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 54-60.
30. Hedström, A.K., L. Klareskog, and L. Alfredsson, *Exposure to passive smoking and rheumatoid arthritis risk: results from the Swedish EIRA study*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(7): p. 970-972.
31. Kochi, Y., et al., *PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(3): p. 512-5.
32. Stolt, P., et al., *Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(9): p. 835-41.
33. Jin, J., et al., *Red meat intake is associated with early onset of rheumatoid arthritis: a cross-sectional study*. Sci Rep, 2021. **11**(1): p. 5681.
34. Pattison, D.J., R.A. Harrison, and D.P. Symmons, *The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review*. J Rheumatol, 2004. **31**(7): p. 1310-9.
35. Liao, K.P., L. Alfredsson, and E.W. Karlson, *Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2009. **21**(3): p. 279-83.
36. Källberg, H., et al., *Alcohol consumption is associated with decreased risk of rheumatoid arthritis: results from two Scandinavian case-control studies*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(2): p. 222-7.

37. Waldschmidt, T.J., R.T. Cook, and E.J. Kovacs, *Alcohol and inflammation and immune responses: summary of the 2005 Alcohol and Immunology Research Interest Group (AIRIG) meeting*. Alcohol, 2006. **38**(2): p. 121-5.
38. Alamanos, Y., P.V. Voulgari, and A.A. Drosos, *Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review*. Semin Arthritis Rheum, 2006. **36**(3): p. 182-8.
39. Pikwer, M., et al., *Breast feeding, but not use of oral contraceptives, is associated with a reduced risk of rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(4): p. 526-30.
40. Buyon, J.P., *The effects of pregnancy on autoimmune diseases*. J Leukoc Biol, 1998. **63**(3): p. 281-7.
41. Patel, S., et al., *Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(7): p. 2143-9.
42. Brown, J.M., et al., *Silica, apoptosis, and autoimmunity*. J Immunotoxicol, 2005. **1**(3): p. 177-87.
43. Noonan, C.W., et al., *Nested case-control study of autoimmune disease in an asbestos-exposed population*. Environ Health Perspect, 2006. **114**(8): p. 1243-7.
44. Toussiro, É., et al., *The role of leptin in the pathophysiology of rheumatoid arthritis*. Life Sci, 2015. **140**: p. 29-36.
45. Marcucci, E., et al., *Extra-articular rheumatoid arthritis*. Reumatismo, 2018. **70**(4): p. 212-224.
46. Browning, M., *Rheumatoid arthritis: a primary care approach*. J Am Acad Nurse Pract, 2001. **13**(9): p. 399-408.
47. Akil, M. and R.S. Amos, *ABC of rheumatology. Rheumatoid arthritis--I: Clinical features and diagnosis*. Bmj, 1995. **310**(6979): p. 587-90.
48. Grassi, W., et al., *The clinical features of rheumatoid arthritis*. Eur J Radiol, 1998. **27 Suppl 1**: p. S18-24.
49. Khurana, R. and S.M. Berney, *Clinical aspects of rheumatoid arthritis*. Pathophysiology, 2005. **12**(3): p. 153-65.
50. Tilstra, J.S. and D.W. Lienesch, *Rheumatoid Nodules*. Dermatol Clin, 2015. **33**(3): p. 361-71.
51. Lachiewicz, P.F., *Rheumatoid Arthritis of the Hip*. JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1997. **5**(6): p. 332-338.
52. Turesson, C., et al., *Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years*. Ann Rheum Dis, 2003. **62**(8): p. 722-7.
53. Nikolaus, S., et al., *Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2013. **65**(7): p. 1128-46.
54. Gabriel, S.E., *Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis*. Am J Med, 2008. **121**(10 Suppl 1): p. S9-14.
55. McGavin, D.D., et al., *Episcleritis and scleritis. A study of their clinical manifestations and association with rheumatoid arthritis*. Br J Ophthalmol, 1976. **60**(3): p. 192-226.
56. Nannini, C., J.H. Ryu, and E.L. Matteson, *Lung disease in rheumatoid arthritis*. Curr Opin Rheumatol, 2008. **20**(3): p. 340-6.
57. Collins, R.L., et al., *Obstructive pulmonary disease in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1976. **19**(3): p. 623-8.

58. Crowson, C.S., et al., *Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(1): p. 48-54.
59. Low, A.S., et al., *Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(4): p. 654-660.
60. Roman, M.J., et al., *Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Intern Med, 2006. **144**(4): p. 249-56.
61. Ortega-Hernandez, O.D., et al., *Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(7): p. 767-75.
62. Liang, K.P., et al., *Incidence of noncardiac vascular disease in rheumatoid arthritis and relationship to extraarticular disease manifestations*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(2): p. 642-8.
63. Marx, J.J., *Iron and infection: competition between host and microbes for a precious element*. Best Pract Res Clin Haematol, 2002. **15**(2): p. 411-26.
64. Nesher, G., T.L. Moore, and J. Zuckner, *Rheumatoid arthritis in the elderly*. J Am Geriatr Soc, 1991. **39**(3): p. 284-94.
65. Balint, G.P. and P.V. Balint, *Felty's syndrome*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004. **18**(5): p. 631-45.
66. Berglund, K., C. Keller, and H. Thysell, *Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease*. Ann Rheum Dis, 1987. **46**(10): p. 757-62.
67. Kochi, M., et al., *Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis*. J Cardiol, 2018. **71**(3): p. 277-283.
68. DeQuattro, K. and J.B. Imboden, *Neurologic Manifestations of Rheumatoid Arthritis*. Rheum Dis Clin North Am, 2017. **43**(4): p. 561-571.
69. Nadkar, M.Y., et al., *Neuropathy in rheumatoid arthritis*. J Assoc Physicians India, 2001. **49**: p. 217-20.
70. Sayah, A. and J.C. English, 3rd, *Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations*. J Am Acad Dermatol, 2005. **53**(2): p. 191-209; quiz 210-2.
71. Kishore, S., L. Maher, and V. Majithia, *Rheumatoid Vasculitis: A Diminishing Yet Devastating Menace*. Curr Rheumatol Rep, 2017. **19**(7): p. 39.
72. Smolen, J.S., et al., *Rheumatoid arthritis*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**: p. 18001.
73. Lindqvist, E., et al., *Prognostic laboratory markers of joint damage in rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis, 2005. **64**(2): p. 196-201.
74. Dorner, R.W., R.L. Alexander, Jr., and T.L. Moore, *Rheumatoid factors*. Clin Chim Acta, 1987. **167**(1): p. 1-21.
75. Kroot, E.J., et al., *The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(8): p. 1831-5.
76. Schellekens, G.A., et al., *The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide*. Arthritis Rheum, 2000. **43**(1): p. 155-63.
77. Wolfe, F., *Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis*. J Rheumatol, 1997. **24**(8): p. 1477-85.
78. Banal, F., et al., *Sensitivity and specificity of the American College of Rheumatology 1987 criteria for the diagnosis of rheumatoid arthritis according to disease duration: a systematic literature review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(7): p. 1184-91.

79. Steiner, G., et al., *Classification of rheumatoid arthritis: is it time to revise the criteria?* RMD Open, 2024. **10**(2).
80. van der Linden, M.P., et al., *Toward a data-driven evaluation of the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for rheumatoid arthritis: is it sensible to look at levels of rheumatoid factor?* Arthritis Rheum, 2011. **63**(5): p. 1190-9.
81. Aletaha, D., et al., *2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative.* Arthritis Rheum, 2010. **62**(9): p. 2569-81.
82. Evangelisto, A., R. Wakefield, and P. Emery, *Imaging in early arthritis.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2004. **18**(6): p. 927-43.
83. Llopis, E., et al., *Conventional Radiology in Rheumatoid Arthritis.* Radiol Clin North Am, 2017. **55**(5): p. 917-941.
84. Szkudlarek, M., et al., *Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination.* Arthritis Rheum, 2004. **50**(7): p. 2103-12.
85. Østergaard, M., et al., *New radiographic bone erosions in the wrists of patients with rheumatoid arthritis are detectable with magnetic resonance imaging a median of two years earlier.* Arthritis Rheum, 2003. **48**(8): p. 2128-31.
86. Sudoł-Szopińska, I., L. Jans, and J. Teh, *Rheumatoid arthritis: what do MRI and ultrasound show.* J Ultrason, 2017. **17**(68): p. 5-16.
87. Ranganath, V.K., H.B. Hammer, and F.M. McQueen, *Contemporary imaging of rheumatoid arthritis: Clinical role of ultrasound and MRI.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2020. **34**(6): p. 101593.
88. Lynn Staheli, J.G.H., M.D., Kenneth M. Jaffe, M.D., Diane O. Pahlke, B.S., *Arthrogyposis a text atlas.* 1998, Cambridge Cambridge University Press. 178.
89. Larrieu, T. and S. Layé, *Food for Mood: Relevance of Nutritional Omega-3 Fatty Acids for Depression and Anxiety.* Front Physiol, 2018. **9**: p. 1047.
90. Martin, A., R. Chopra, and P.M. Nicassio, *Nonpharmacologic Pain Management in Inflammatory Arthritis.* Rheum Dis Clin North Am, 2021. **47**(2): p. 277-295.
91. Del Grossi Moura, M., et al., *Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol.* Medicine (Baltimore), 2018. **97**(41): p. e12658.
92. Crofford, L.J., *Use of NSAIDs in treating patients with arthritis.* Arthritis Res Ther, 2013. **15** Suppl 3(Suppl 3): p. S2.
93. Cuomo, F., M.J. Greller, and J.D. Zuckerman, *The rheumatoid shoulder.* Rheum Dis Clin North Am, 1998. **24**(1): p. 67-82.
94. Bullock, J., et al., *Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment.* Med Princ Pract, 2018. **27**(6): p. 501-507.
95. Hua, C., F. Buttgerit, and B. Combe, *Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies.* RMD Open, 2020. **6**(1).
96. Monti, S., et al., *Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: real-life data from the Italian LORHEN Registry.* Clin Rheumatol, 2017. **36**(4): p. 753-761.
97. Bywall, K.S., et al., *Patient preferences on rheumatoid arthritis second-line treatment: a discrete choice experiment of Swedish patients.* Arthritis Res Ther, 2020. **22**(1): p. 288.

98. Braun, J. and R. Rau, *An update on methotrexate*. Curr Opin Rheumatol, 2009. **21**(3): p. 216-23.
99. Fraenkel, L., et al., *2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis*. Arthritis Care Res (Hoboken), 2021. **73**(7): p. 924-939.
100. Smolen, J.S., et al., *Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force*. Ann Rheum Dis, 2016. **75**(1): p. 3-15.
101. Fiehn, C., et al., *[S2e guideline: treatment of rheumatoid arthritis with disease-modifying drugs]*. Z Rheumatol, 2018. **77**(Suppl 2): p. 35-53.
102. Solomon, D.H., et al., *Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial*. Ann Intern Med, 2020. **172**(6): p. 369-380.
103. DEMİREL, A.a.M.K., *ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİNDE GELENEKSEL VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR*. Sağlık Bilimleri Dergisi, 2010. **19**(1): p. 74-84.
104. Sousa, T., et al., *On the colonic bacterial metabolism of azo-bonded prodrug of 5-aminosalicylic acid*. J Pharm Sci, 2014. **103**(10): p. 3171-5.
105. Situnayake, R.D. and B. McConkey, *Which component of sulphasalazine is active in rheumatoid arthritis?* Br Med J (Clin Res Ed), 1985. **291**(6488): p. 138.
106. Kumar, P. and S. Banik, *Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis*. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord, 2013. **6**: p. 35-43.
107. Rainsford, K.D., et al., *Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases*. Inflammopharmacology, 2015. **23**(5): p. 231-69.
108. Rein, P. and R.B. Mueller, *Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: An Overview*. Rheumatol Ther, 2017. **4**(2): p. 247-261.
109. Dörner, T. and J. Kay, *Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt*. Nat Rev Rheumatol, 2015. **11**(12): p. 713-24.
110. Güzel, R., *Romatoid artrit ve hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlar*. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi, 2008. **54**: p. 123-135.
111. Agarwal, S.K., *Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals*. J Manag Care Pharm, 2011. **17**(9 Suppl B): p. S14-8.
112. Mariette, X., et al., *Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study*. Ann Rheum Dis, 2018. **77**(2): p. 228-233.
113. Smolen, J.S., et al., *Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial*. Lancet, 2009. **374**(9685): p. 210-21.
114. Edwards, J.C. and G. Cambridge, *Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes*. Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(2): p. 205-11.
115. van Vollenhoven, R.F., *More or less rituximab? Biology and clinic, regulators and researchers*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(3): p. 594-6.
116. Vital, E.M., et al., *Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell depletion*. Arthritis Rheum, 2011. **63**(3): p. 603-8.
117. Emery, P., et al., *Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT*

- study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period.* Ann Rheum Dis, 2015. **74**(1): p. 19-26.
118. Genovese, M.C., et al., *Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate.* Arthritis Rheum, 2011. **63**(10): p. 2854-64.
  119. Mihara, M., et al., *Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mIL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family.* Int Immunopharmacol, 2005. **5**(12): p. 1731-40.
  120. Scott, L.J., *Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis.* Drugs, 2017. **77**(17): p. 1865-1879.
  121. Fleischmann, R., et al., *Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis.* N Engl J Med, 2012. **367**(6): p. 495-507.
  122. Damsky, W. and B.A. King, *JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class.* J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(4): p. 736-744.
  123. England, B.R., et al., *2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2019. **71**(12): p. 1540-1555.
  124. Baumgart, E., *Stiffness—an unknown world of mechanical science.* Injury, 2000. **31**(Suppl 2): p. B14-23.
  125. Masi, A.T. and J.C. Hannon, *Human resting muscle tone (HRMT): narrative introduction and modern concepts.* J Bodyw Mov Ther, 2008. **12**(4): p. 320-32.
  126. Panjabi, M.M., *The stabilizing system of the spine. Part I. Function, dysfunction, adaptation, and enhancement.* J Spinal Disord, 1992. **5**(4): p. 383-9; discussion 397.
  127. Akagi, R. and H. Takahashi, *Effect of a 5-week static stretching program on hardness of the gastrocnemius muscle.* Scand J Med Sci Sports, 2014. **24**(6): p. 950-7.
  128. Genç, A.G., Seçilay; Kutlay, Şehim, *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 2018. **71**(2): p. 91-95.
  129. Chen, J., et al., *Ultrasound shear wave elastography in the assessment of passive biceps brachii muscle stiffness: influences of sex and elbow position.* Clin Imaging, 2017. **45**: p. 26-29.
  130. Board, E., *International classification of functioning, disability and health.* 2001.
  131. Powers, S.K., et al., *Disease-Induced Skeletal Muscle Atrophy and Fatigue.* Med Sci Sports Exerc, 2016. **48**(11): p. 2307-2319.
  132. Jørgensen, M., et al., *Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis.* J Neurol Sci, 2017. **376**: p. 225-241.
  133. DeMyer, w., *the neurologic examination: a programmed test.* 2004, new york: mcgraw hill.
  134. Bobbert, M.F. and A.J. Van Soest, *Effects of muscle strengthening on vertical jump height: a simulation study.* Med Sci Sports Exerc, 1994. **26**(8): p. 1012-20.
  135. Farrow, M., et al., *Novel Muscle Imaging in Inflammatory Rheumatic Diseases-A Focus on Ultrasound Shear Wave Elastography and Quantitative MRI.* Front Med (Lausanne), 2020. **7**: p. 434.
  136. Altabás-González, I., N. Pérez-Gómez, and J.M. Pego-Reigosa, *How to investigate: Suspected systemic rheumatic diseases in patients presenting with muscle complaints.* Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2019. **33**(4): p. 101437.
  137. Uutela, T.I., H.J. Kautiainen, and A.H. Häkkinen, *Decreasing muscle performance associated with increasing disease activity in patients with rheumatoid arthritis.* PLoS one, 2018. **13**(4): p. e0194917.

138. Kubínová, K., et al., *The role of imaging in evaluating patients with idiopathic inflammatory myopathies*. Clinical and Experimental Rheumatology, 2018. **36**(5): p. 74-81.
139. Chandel, K., et al., *Role of Shear Wave Elastography of Synovium to Differentiate Rheumatoid and Tubercular Arthritis*. J Med Ultrasound, 2022. **30**(1): p. 30-35.
140. Maslarska, M., et al., *Shear Wave Elastography of Peripheral Muscle Weakness in Patients with Chronic Congestive Heart Failure*. Ultrasound in medicine & biology, 2018. **44** **12**: p. 2531-2539.
141. Taljanovic, M.S., et al., *Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications*. Radiographics, 2017. **37**(3): p. 855-870.
142. Bastijns, S., et al., *Usability and pitfalls of shear-wave elastography for evaluation of muscle quality and its potential in assessing sarcopenia: a review*. Ultrasound in Medicine & Biology, 2020. **46**(11): p. 2891-2907.
143. Alfuraih, A.M., et al., *The effect of ageing on shear wave elastography muscle stiffness in adults*. Aging clinical and experimental research, 2019. **31**: p. 1755-1763.
144. Ličen, U. and Ž. Kozinc, *Using Shear-Wave Elastography to Assess Exercise-Induced Muscle Damage: A Review*. Sensors (Basel), 2022. **22**(19).
145. Arda, K., et al., *Quantitative Assessment of Normal Soft-Tissue Elasticity Using Shear-Wave Ultrasound Elastography*. American Journal of Roentgenology, 2011. **197**(3): p. 532-536.
146. Peterson, A.S., et al., *Gastroknemius Kayma Dalgası Elastografi Rijitliğinin 5 Farklı Bölgede Karşılaştırılması*. International Journal of Exercise Science 2022. **14**(2).
147. Liu, B., et al., *Breast lesions: quantitative diagnosis using ultrasound shear wave elastography—a systematic review and meta-analysis*. Ultrasound in medicine & biology, 2016. **42**(4): p. 835-847.
148. Woo, S., et al., *Shear-wave elastography for detection of prostate cancer: a systematic review and diagnostic meta-analysis*. American Journal of Roentgenology, 2017. **209**(4): p. 806-814.
149. Lin, P., et al., *Diagnostic performance of shear wave elastography in the identification of malignant thyroid nodules: a meta-analysis*. European radiology, 2014. **24**: p. 2729-2738.
150. Kawada, N. and S. Tanaka, *Elastography for the pancreas: Current status and future perspective*. World journal of gastroenterology, 2016. **22**(14): p. 3712.
151. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. N Engl J Med, 1999. **340**(6): p. 448-54.
152. Wright, H.L., R.J. Moots, and S.W. Edwards, *The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis*. Nat Rev Rheumatol, 2014. **10**(10): p. 593-601.
153. Buck, M., et al., *Nuclear export of phosphorylated C/EBPbeta mediates the inhibition of albumin expression by TNF-alpha*. Embo j, 2001. **20**(23): p. 6712-23.
154. Oyenih, A.B., et al., *Redox Status and Muscle Pathology in Rheumatoid Arthritis: Insights from Various Rat Hindlimb Muscles*. Oxid Med Cell Longev, 2019. **2019**: p. 2484678.
155. Filippin, L.I., et al., *Temporal development of muscle atrophy in murine model of arthritis is related to disease severity*. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2013. **4**(3): p. 231-8.
156. Santos, L.C.d.E.S., R.; Pena, É.; Denardi Dória, L.; Mallmann, A.; Pilotti, S.; Moraes, D.; Antunes, M.; Hax, V.; Brenol, C.; Monticelo, O.; Chakr, R.; Xavier, R., *AB0315 Established rheumatoid arthritis patients appear to have impaired quadriceps muscle*

- morphology assessed by ultrasound and muscle strength impaired over time: a cohort study.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2023.
157. Baker, J., et al., *Association of Low Muscle Density With Deteriorations in Muscle Strength and Physical Functioning in Rheumatoid Arthritis.* Arthritis Care & Research, 2019. **73**.
  158. Targowski, T., *Sarcopaenia and rheumatoid arthritis.* Reumatologia, 2017. **55**(2): p. 84-87.
  159. Tulek, N.E., *Romatoid Artrit (RA) ve Sitokinler: İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- $\alpha$ ) ve İnterferon Gama (IFN- $\gamma$ ).* 1994.
  160. Farrow, M., et al., *Muscle deterioration due to rheumatoid arthritis: Assessment by quantitative MRI and strength testing.* Rheumatology, 2020. **60**.
  161. Halls, S., et al., *Stiffness is more than just duration and severity: a qualitative exploration in people with rheumatoid arthritis.* Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(4): p. 615-22.
  162. Pruyn, E.C., M. Watsford, and A. Murphy, *The relationship between lower-body stiffness and dynamic performance.* Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2014. **39**(10): p. 1144-1150.
  163. Mahran, S., et al., *Physical ability and quality of life in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a brief comparison.* Aktuelle Rheumatologie, 2021. **46**(01): p. 88-96.
  164. Burnham, J.M., et al., *Body-composition alterations consistent with cachexia in children and young adults with Crohn disease.* Am J Clin Nutr, 2005. **82**(2): p. 413-20.
  165. Crossland, H., et al., *The impact of immobilisation and inflammation on the regulation of muscle mass and insulin resistance: different routes to similar end-points.* J Physiol, 2019. **597**(5): p. 1259-1270.
  166. Huffman, K.M., et al., *Molecular alterations in skeletal muscle in rheumatoid arthritis are related to disease activity, physical inactivity, and disability.* Arthritis Res Ther, 2017. **19**(1): p. 12.
  167. Uutela, T., H. Kautiainen, and A. Häkkinen, *Decreasing muscle performance associated with increasing disease activity in patients with rheumatoid arthritis.* PLoS ONE, 2018. **13**.
  168. Hurnakova, J., et al., *Serum calprotectin may reflect inflammatory activity in patients with active rheumatoid arthritis despite normal to low C-reactive protein.* Clin Rheumatol, 2018. **37**(8): p. 2055-2062.
  169. Radić, M., et al., *Disease Activity, Inflammation Markers, and Quality of Life Are Associated with Muscle Strength in Croatian Rheumatoid Arthritis Patients-A National-Based Study.* Medicina (Kaunas), 2024. **60**(9).
  170. Secomb, J., et al., *Relationships Between Lower-Body Muscle Structure and Lower-Body Strength, Power, and Muscle-Tendon Complex Stiffness.* Journal of Strength and Conditioning Research, 2015. **29**: p. 2221.
  171. Yun, H.-W., et al., *The Assessment of Muscle Mass and Function in Patients with Long-Standing Rheumatoid Arthritis.* Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**.
  172. Özsoy, Z.H., M.; Öztürk, Z.; Şahiner, Z.; Karaduman, D.; Sandal Uzun, G.; Ünaldı, E.; Tahillioğlu, Y.; Gülhan Halil, M., *Biyolojik terapi ile romatoid sarkopenide iyileşme; kas ultrason çalışması.* J Turk Soc Rheumatol, 2024. **16**(3): p. 113–120.
  173. Tournadre, A., et al., *Changes in body composition and metabolic profile during interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis.* J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2017. **8**(4): p. 639-646.

174. Eby, S.F.C., B. A.; Brandenburg, J. E.; Giambini, H.; Song, P.; Chen, S.; An, K. N., *Shear wave elastography of passive skeletal muscle stiffness: Influences of sex and age throughout adulthood*. *Clinical Biomechanics*, 2013. **28**(5): p. 511–517.
175. Lemmey, A.B., et al., *Tight control of disease activity fails to improve body composition or physical function in rheumatoid arthritis patients*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(10): p. 1736-45.

## 8. EKLER

### 8.1. Ek-1: Onam Formu

#### AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) ONAM FORMU

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

“Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesi ile gastroknemius kas sertliği arasındaki ilişki” adlı tez çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, Prof Dr. Adem Küçük sorumluluğunda, Doç. Dr Pınar Diydem Yılmaz tarafından bacak kasınıza ultrasonografi yapılacak, diğer bilgileriniz arşiv dosyalarından Dr Yeşim Nergiz tarafından araştırılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Şu anda bu çalışmanın hemen size bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi tedavide yeni yaklaşımlara ve ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra kliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

#### HASTANIN BEYANI

Sayın Dr Yeşim Nergiz tarafından Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

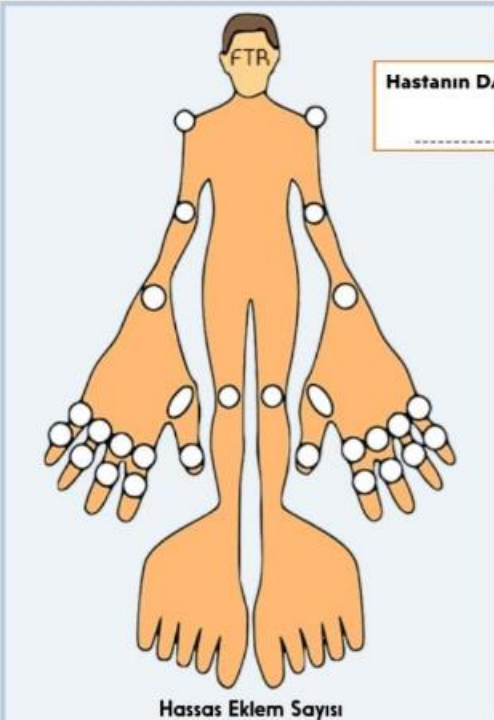
İmza

Görüşme tanığı Adı, soyadı:

## 8.2. Ek-2: DAS28

# DAS28 (Disease Activity Score 28)

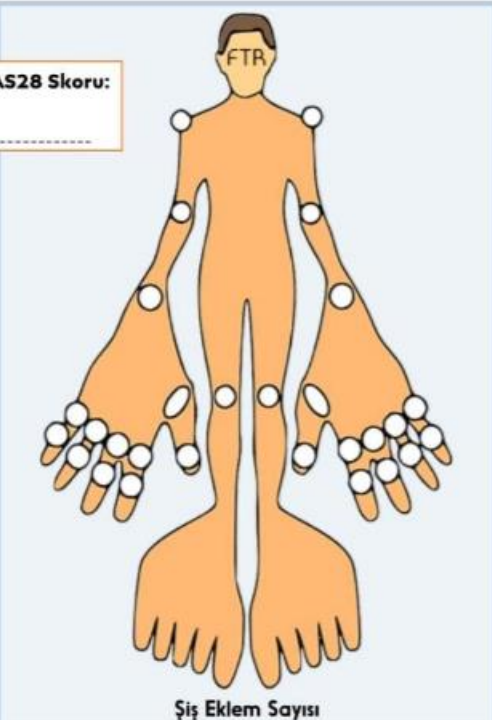
Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



**Hassas Eklem Sayısı**

**Hastanın DAS28 Skoru:**

\_\_\_\_\_



**Şiş Eklem Sayısı**

**Hastalık Aktivite Skoru 28 (Değer Aralığı: 0 - 9,4)**

Şiş Eklem Sayısı: ŞES28
Hassas Eklem Sayısı: HES28
Eritrosit Sedimentasyon Hızı: ESH
Global VAS (genel sağlık değerlendirmesi): VAS

**DAS28 = (0,56 × √HES28) + (0,28 × √ŞES28) + (0,70 × ln ESH) + (0,014 × VAS)**

Remisyon: ≤ 2,6	Düşük Hastalık Aktivitesi: 2,6-3,2	Orta Şiddette Hastalık: 3,2-5,1	Yüksek Hastalık Aktivitesi: ≥ 5,1
--------------------	---------------------------------------	------------------------------------	--------------------------------------

Fransen J, van Riel PL. (2005) Clin Exp Rheumatol. 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S93-9

### 8.3. Ek-3: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa)

## Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa)

### International Physical Activity Questionnaire (Short)

Dosya No: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

İnsanların günlük yaşayış içinde yaptıkları fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesenez bile her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün. Son 7 gün içinde 10 dakika veya üstünde süren, nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

1

Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?

Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3. Soruya Geçiniz )

Haftada ..... gün

2

Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Bilmiyorum/Emin değilim

Günde ..... dakika

Günde ..... saat

Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

3

Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.)

Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5. Soruya Geçiniz )

Haftada ..... gün

4

Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Bilmiyorum/Emin değilim

Günde ..... dakika

Günde ..... saat

Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

5

Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Yürümedim. (7. Soruya Geçiniz )

Haftada ..... gün

6

Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Bilmiyorum/Emin değilim

Günde ..... dakika

Günde ..... saat

Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7

Son bir hafta içinde günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Bilmiyorum/Emin değilim

Günde ..... dakika

Günde ..... saat

## 8.4. Ek-4: Fiziksel Aktivite Değerlendirilmesi

### Fiziksel Aktivite Değerlendirmesi

Araştırmamızda bireylerin fiziksel aktivite düzeyleri; Dünya Sağlık Örgütü ve Hastalık Denetim Merkezlerinin desteği ile birçok ülkedeki araştırmacılar tarafından geliştirilen standardize bir ölçüm olan Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi'nin (UFAA) kısa formu ile değerlendirildi.

Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan bu anketin kısa formu yürüyüş, orta-şiddetli ve şiddetli aktivitelerde harcanan zaman ile ilgili bilgi verir. Son sorudaki oturma ile ilgili kısım ayrıca bir soru olarak değerlendirilir ve hesaplama dahil edilmez. 4 ayrı bölüm ve 7 sorudan oluşur. Bu sorular son 7 günde en az 10 dk. yapılan fiziksel aktivitelerle ilgilidir. Fiziksel aktivite düzeyi MET yöntemiyle ölçülür. Skorun hesaplanması yürüyüş, orta-şiddetli aktivite ve şiddetli aktivite bölümlerindeki bulunan değerlerin (MET-dk/hafta) toplamı şeklindedir. İlk 3 bölümdeki ayrı ayrı MET değerleri (Yürüme =3.3 MET, Orta şiddetli fiziksel aktivite =4.0 MET, Şiddetli fiziksel aktivite =8.0 MET) ile ilgili bölümdeki harcanan dakika ve gün sayısının çarpılması ile elde eden sonuçların toplanması skoru verir.

Örneğin, haftada 3 gün 40 dakika yürüyen bir kişinin yürüme MET-dk/ hafta skoru;

$3.3 \times 40 \times 3 = 396$  MET-dk/ hafta olarak hesaplanmaktadır.

Yukarıda yapılan süreli skorlamanın yanı sıra elde edilen sayısal veriler ile kategorisel skorlama da yapılmaktadır. Bunun için belirlenmiş üç fiziksel aktivite (inaktif, aktif ve yeterince aktif) seviyesi mevcuttur.

#### UFAA'nın kategorisel sınıflandırması:

Buna göre toplam skor; inaktif (<600 met- dk/hafta), aktif (600-3000 met-dk/hafta) ve yeterince aktif (>3000 met-dk/hafta) olarak sınıflandırılır.