



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SARKOPENİ SIKLIĞI VE
İLİŞKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. KÜBRANUR DEMİR

DÜZCE-2020





T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SARKOPENİ SIKLIĞI VE
İLİŞKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. KÜBRANUR DEMİR

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. SAFİNAZ ATAĞLU

DÜZCE-2020

ÖNSÖZ

Tüm asistanlık eğitimim sürecinde ve tezimin hazırlanmasında bana her zaman destek olan, değerli bilgi ve tecrübelerini, hoşgörüsünü benden esirgemeyen, Anabilim Dalı Başkanımız, değerli hocam Profesör Doktor Safnaz ATAÖĞLU'na,

Aramıza yeni katılan, asistanlığımızın son dönemlerinde de olsa bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Tuğba ERDEM SULTANOĞLU'na,

Asistanlığımın başlangıcında desteklerini esirgemeyen, endişelerimi paylaşan kendisinden çok şey öğrendiğim, aramıza yeniden hocamız olarak katılan değerli kıdemlim Rumeysa SAMANCI'ya,

Birlikte çalıştığım, bütün asistan arkadaşlarım ve anabilim dalı personelimize, rotasyonlarım boyunca bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan Ortopedi, Nöroloji, Dahiliye, Radyoloji, Göğüs Hastalıkları ve Kardiyoloji AD öğretim üyelerine ve asistanlarına,

Attığım her adımda yanımda olan, bütün sıkıntılarımı paylaşan, varlıkları ile bana güç veren, duyduğum sevgi ve minneti kelimelerle ifade edemeyeceğim canım aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Kübranur DEMİR

ÖZET

Amaç: Ankilozan spondilit (AS) hastaları, kronik inflamatuvar süreçler ve disabilite ilişkili fiziksel inaktivite nedeniyle sarkopeni açısından risk altındadır. Buna rağmen AS hastalarında sarkopeni prevalansı ve ilişkili faktörlerin araştırıldığı çalışma sayısı az, sonuçları da çelişkilidir. Bu çalışmada AS hastalarında sarkopeni sıklığı ve ilişkili faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Modifiye New York kriterlerine göre tanı almış, 18-68 yaş aralığında, 102 AS hastasının dahil edildiği kesitsel bir çalışma yürütüldü. Olguların kas gücü, manuel el dinamometresi ile ölçüldü, kadınlarda 16 kg, erkeklerde 27 kg altındaki değerler anormal kabul edildi. Hastaların kas kütleleri biyoelektrik empedans analizi (BIA) ile değerlendirildi ve iskelet kası indeksi (SMI) (kg/m^2) olarak belirtildi. SMI değeri için, yaşlılarda Sarkopeni ile ilgili Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından önerilen, kadınlarda 8.87 kg/m^2 , erkeklerde 6.42 kg/m^2 kesim noktaları kullanıldı. Hastalar bu sonuçlara göre sadece kas güçsüzlüğü olanlar 'muhtemel sarkopeni grubu', kas güçsüzlüğü ve kas kütlelerinde azalma saptanan hastalar 'sarkopenik grup' ve her iki parametrenin de normal olduğu 'sarkopenik olmayan grup' olmak üzere 3 gruba ayrıldı ve ilişkili faktörler incelendi.

Bulgular: Sarkopenik hastalarda yaş ortalaması anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,01$). Beden kitle indeksi (BMI) ortalaması sarkopenik grupta daha düşüktü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,061$, $p > 0,05$). HLA-B27 pozitifliği, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmazken hemoglobin düzeyleri sarkopenik grupta anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,05$). Hastalık süresi, sarkopeni ve muhtemel sarkopeni grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı. Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), sağlık değerlendirme anketi (HAQ) skorları sarkopenik ve muhtemel sarkopenik grupta anlamlı düzeyde yüksekti ($p < 0,001$). Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAİ) ve visüel analog skala (VAS) skorları, muhtemel sarkopeni grubunda diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. Sarkopeni grubunda BASDAİ ve VAS skorları, sarkopenik olmayan gruba göre yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi. Fiziksel aktivite seviyeleri sarkopenik grupta anlamlı düzeyde düşüktü ($p < 0,001$).

Sonuç: AS hastalarında %7,8 oranında sarkopeni, %12,67 oranında da ileride sarkopeni gelişimi açısından takip edilmesi gereken muhtemel sarkopeni hastası saptandı. İleri yaş, uzun hastalık süresi, fonksiyonelliği kısıtlayan aktif hastalık, düşük fiziksel aktivite düzeyi AS hastalarında sarkopeni gelişimi ile ilişkili bulundu.

Anahtar kelimeler: Sarkopeni, Ankilozan spondilit, hastalık aktivitesi, fiziksel aktivite

ABSTRACT

Aim: AS patients are at risk for sarcopenia due to chronic inflammatory processes and physical inactivity associated with disability. Despite this, studies investigating the prevalence of sarcopenia and associated factors in patients with AS is still lacking, and the results are also contradictory. The aim of this study was to evaluate the prevalence and risk factors of sarcopenia in patients with ankylosing spondylitis.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted involving 102 AS patients, aged 18-68, who were diagnosed according to Modified New York criteria. Muscle strength of the cases was measured with a manual hand dynamometer, values below 16 kg in women and 27 kg in men were considered abnormal. The muscle mass of the patients was evaluated by bioelectric impedance analysis (BIA) and indicated as skeletal muscle mass index (SMI) (kg/m²). For the SMI value, 8.87 kg/m² in women and 6.42 kg/m² in men were used as recommended by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP). According to these results, patients were divided into 3 groups (sarcopenic, probable sarcopenic, nonsarcopenic) and associated factors were examined.

Findings: Mean age was significantly higher in sarcopenic patients ($p < 0.01$). The mean body mass index (BMI) was lower in the sarcopenic group, but the difference was not statistically significant ($p = 0.061$, $p > 0.05$). No significant differences were found between the groups in terms of HLA-B27 positivity, erythrocyte sedimentation rate (ESH), C reactive protein (CRP) levels, while hemoglobin levels were significantly lower in the sarcopenic group ($p < 0.05$). The duration of the disease was significantly higher in the group of sarcopenia and probable sarcopenia. Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), health assessment questionnaire (HAQ) scores were significantly higher in the sarcopenic and probable sarcopenic group (< 0.001). Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and visual analog scale (VAS) scores were significantly higher in the probable sarcopenia group than in other groups. Although BASDAI and VAS scores were high in the sarcopenic group compared to the non-sarcopenic group, the difference was not significant. Physical activity levels were significantly lower in the sarcopenic group ($p < 0.001$).

Conclusion: 7.8% sarcopenia and 12.67% probable sarcopenia patients who should be monitored for the development of sarcopenia in the future, were identified in AS patients. Advanced age, long duration of illness, active disease that restricts functionality, and low levels of physical activity were associated with the development of sarcopenia in AS patients.

Key words: sarcopenia, Ankylosing Spondylitis, disease activity, physical activity

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	Error! Bookmark not defined.
SİMGELER VE KISALTMALAR:.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.1. Ankilozan Spondilit.....	3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji	3
2.1.2. Tarihçe	4
2.1.3. Etiyopatogenez.....	5
2.1.4 Klinik Bulgular	16
2.1.5. Fizik Muayene Bulguları	22
2.1.6. Laboratuvar Bulguları:.....	26
2.1.7. Radyolojik Bulgular ve Görüntüleme Yöntemleri:	27
2.1.8. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri	36
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	39
2.1.10. Değerlendirme ve Monitörizasyon	40
2.1.11. Hastalık Seyri ve Prognoz.....	42
2.1.12. Tedavi	43
2.2 Sarkopeni.....	50
2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji	50
2.2.2. Etiyopatogenez.....	52
2.2.3. Tanı	63
2.3.4. Ayırıcı Tanı.....	68

2.2.5. Tedavi	70
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	77
4. BULGULAR.....	82
5. TARTIŞMA	91
6. SONUÇLAR	99
7. KAYNAKLAR	100



SİMGELER VE KISALTMALAR:

AS:	Ankilozan spondilit
BIA:	Biyoelektrik empedans analizi
SMI:	İskelet kası indeksi
EWGSOP:	Yaşlılarda Sarkopeni ile ilgili Avrupa Çalışma Grubu
BMI:	Beden kitle indeksi
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP:	C reaktif protein
BASFI:	Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeksi
BASMI:	Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi
HAQ:	Sağlık değerlendirme anketi
BASDAİ:	Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi
VAS:	Visüel analog skala
SPA:	Spondiloartropati
DXA:	Dual X-ray absorbsiyometri
TNF-α:	Tümör nekrozis faktör alfa
IL:	Interlökin
DISH:	Diffüz idiopatik iskelet hiperostoza
RA:	Romatoid artrit
MHC:	Majör histokompatibilite kompleksi
ERAP:	Endoplazmik retikulum aminopeptidaz

ER:	Endoplazmik retikulum
İBH:	İnflamatuvar barsak hastalığı
HLA:	Human Leucocyte Antigen
ERUPR:	Endoplazmik retikulum katlanmamış protein cevabı
KIR3DL23:	Immunglobulin domains and the long cytoplasmic tail 2
LH:	Luteinizan hormon
E2:	Östrojen
DHEAS:	Dihidroepiandrostenodion
ASAS:	Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Grubu (Assessment of SpondyloArthritis international Society)
NSAİİ:	Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar
AP:	Anteroposterior
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT:	Bilgisayarlı tomografi
BH:	Büyüme hormonu
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
PTH:	Parathormon
FM:	Yağ kütlesi
SMM:	İskelet kası kütlesi
ASM:	Apendiküler iskelet kası kütlesi
SPPB:	Fiziksel performans bataryası
TUG testi:	Zamanlı kalk – yürü testi (Timed up and go testi)

ACE:	Anjiyotensin II dönüştürücü enzim
BMI:	Beden kitle indeksi
LBM:	Yağsız beden kütlesi
MMI:	Kas kütlesi indeksinin .



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2. 1: AS gelişiminden sorumlu genler	7
Tablo 2. 2: İnflamatuvar bel ağrısı kriterleri	17
Tablo 2. 3: Modifiye New York Sakroileit Radyolojik Evrelemesi	28
Tablo 2. 4: Sakroliak Eklem MRG bulguları	31
Tablo 2. 5 : Ankilozan spondilit seyrinde omurgada görülebilecek radyolojik bulgular	34
Tablo 2. 6: ROMA KRİTERLERİ 1961	37
Tablo 2. 7: NEW YORK KRİTERLERİ 1966.....	37
Tablo 2. 8: MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİ 1984	38
Tablo 2. 9: ASAS ERKEN AKSİYAL SPONDİLOARTRİT SINIFLAMA KRİTERLERİ	39
Tablo 2. 10: Ankilozan Spondilit ayırıcı tanısı	40
Tablo 2. 11: ASAS Çekirdek Setleri	41
Tablo 2. 12: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)	42
Tablo 2. 13: Sarkopeni tanı kriterleri	64
Tablo 4. 1: Hastaların Özellikleri 1	82
Tablo 4. 2: Hastaların Özellikleri 2.....	83
Tablo 4. 3: Hastaların Özellikleri 3.....	84
Tablo 4. 4: Hastaların Sarkopeni Değerlendirme Parametrelerine Göre Özellikleri .	84
Tablo 4. 5: Hastaların Demografik Verileri, Özgeçmiş Özellikleri	85
Tablo 4. 6: Hastaların AS için Kullandığı İlaçlar	86
Tablo 4. 7: Hastaların Labarotuvuar Sonuçları	87
Tablo 4. 8: Hastalık Özellikleri ve Aktivasyon Değerlendirmesi	88
Tablo 4. 9: Hastaların Fiziksel Durum, Fonksiyon ve Aktivite Düzeyleri	89
Tablo 4. 10: BMI Kategorilerine Göre Sarkopeni Dağılımı	90

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sarkopeni risk faktörleri	53
Şekil 2: Sarkopenin patogenezininde etkili olduğu varsayılan mekanizmalar.....	53
Şekil 3: Sarkopeni alt bileşenlerini değerlendirme yöntemleri	68
Şekil 4: BMI Kategorilerine Göre Sarkopeni Dağılımı	89



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS), primer olarak aksiyel iskeleti etkileyen inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileitle karakterize, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, sinsi başlangıçlı, özellikle spinal mobilitede kısıtlılık yaparak önemli morbidite ve disabiliteye neden olabilen, kronik inflamatuvar sistemik bir rahatsızlıktır (1). AS hastaları, kronik inflamatuvar süreçler ve disabilite ilişkili fiziksel inaktivite nedeniyle sarkopeni açısından risk altındadır. Sarkopeni kas kütlesi ve fonksiyonunda artmış kayıpla beraber düşme, kırık, fiziksel engellilik ve ölüm gibi ciddi sonuçları olabilen jeneralize ve ilerleyici bir kas hastalığıdır (2).

Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, sarkopeninin çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkması muhtemeldir (3). Yaş, inflamatuvar stres, fiziksel inaktivite, malnutrisyon, hormonal değişimler sorumlu tutulan bazı faktörlerdir (4). Sarkopeni patogenezinde gösterilen inflamatuvar sitokin ekspresyonu ve fiziksel inaktivite, AS ve sarkopeni seyrinde görülen ortak süreçler olarak gözükmemektedir (5, 6). Sarkopeni patogenezindeki temel sitokin olan tümör nekroz faktör alfanın (TNF- α), iştahsızlığı, artmış istirahat enerjisi kullanımını ve kas kaybını tetiklediği, anabolik hormonları ve büyüme faktörlerini baskıladığı (down regulate) varsayılmaktadır (7-10). TNF- α ve interlökin (IL) 6, IL-8, IL-1 β (beta) gibi diğer bazı inflamatuvar sitokinlerin yol açtığı süreçlerin, fiziksel inaktiviteyle beraber, AS ve diğer birçok romatizmal hastalıkta ortak olup, iskelet kasının kontraktıl, metabolik ya da endokrin fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı düşünülmektedir (5, 6, 8, 11) .

Birçok kronik inflamatuvar hastalıkta sarkopeni varlığı gösterilmiştir fakat bu zamana kadar net bir sarkopeni tanımı ve tanı kriterinin olmaması, AS ve spondiloartropatilerdeki (SPA) kas etkilenmesi ile ilgili tutarsız bilgilere neden olmuştur. Marcora ve ark. AS hastalarında, dual X-ray absorpsiyometri (DXA) ile ölçtükleri kas kütlesinde aynı yaştaki sağlıklı kontrollere göre %12 oranında istatistiksel anlamlı bir azalma saptamışlardır (12). Maghraoui ve ark.'nın AS'li erkek hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları ve kas kütlesini DXA ile ölçtükleri çalışmada; presarkopeni %50,4, sarkopeni oranı ise % 34,3 olarak

saptanmış ve bu oranlar sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (13). Toussiro ve ark. (14) ile Dos Santos ve ark.'nın (15) yaptıkları çalışmalarda ise AS hastaları ve sağlıklı kontroller arasında kas kütleleri açısından fark saptanmamıştır.

AS dahil romatolojik hastalıklarda görülen sarkopeninin inflamasyon varlığına mı, yoksa romatolojik hastalık kaynaklı fiziksel kısıtlılığa mı bağlı olduğu henüz açık değildir. Yapılan çalışmalarda kullanılan tanısal yaklaşımlardaki farklılıklar, patogenetik mekanizmlarla ilişkili çelişkili bilgilere neden olmuş olabilir. Spesifik romatolojik hastalıklarda standart değerlendirme ve çalışmalar arasında karşılaştırma imkanı verecek şekilde sarkopeni sıklığı ve ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi, patogenezin aydınlatılması ve bu doğrultuda yeni tedavi stratejilerinin geliştirilebilmesi açısından önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı, EWGSOP'un önerdiği sarkopeni değerlendirme araçları ile kliniğimizde takipli AS hastalarındaki sarkopeni sıklığı ve ilişkili faktörleri saptayarak literatüre katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ankilozan Spondilit

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

AS, primer olarak aksiyel iskeleti etkileyen inflamatuvar bel ağrısı ve sakroileitle karakterize, beraberinde birçok eklemle ilişkili ve eklem dışı bulgunun eşlik edebildiği, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, sinsi başlangıçlı, önemli morbidite ve disabiliteye neden olabilen, kronik inflamatuvar sistemik bir rahatsızlıktır (1). ‘**Ankylosing Spondylitis**’ terimi yunanca ‘*ankylos*’(eğilmiş) ve ‘*spondylos*’ (spinal omurga) sözcüklerinden türetilmiştir (16). AS; Psöriatik artrit, Reiter sendromu, Reaktif artrit, İnflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artrit, Undiferansiye SPA’nın da içinde bulunduğu, SPA grubunun prototip hastalığıdır. Bu grup; HLA-B27 ile güçlü ilişki, aksiyel iskelette inflamasyon, belirgin olarak alt ekstremitede asimetrik artrit, entezit, cilt, akciğer, kalp ve barsak tutulumu gibi eklem dışı organ tutulumu şeklinde ortak özellikler taşımaktadır.

AS prevalansı, çalışmanın yapıldığı coğrafya, çalışma yapılan etnik grup ve ırk, sosyoekonomik düzey, cinsiyet, çalışmada kullanılan klasifikasyon kriterleri ve toplumdaki HLA-B27 prevalansına göre değişiklik gösterebilmektedir. AS prevalansının, daha çok beyaz ırkta yapılan çalışmalara göre %0,1 ile %1,4 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). HLA-B27 prevalansı ve AS insidansı ve prevalansı arasında kaba bir ilişki vardır. (1). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalara göre aksiyel SPA insidansı 100.000 kişide 0,4 ile 15 arasındadır (17). AS için sadece Modifiye New York kriterlerini kullanan çalışmalar ele alındığında insidans 100.000 de 1,5 ile 7,3 şeklindedir (18-24). AS hastalarında HLA-B27 sıklığı %90 üzerinde iken, HLA B27 pozitif beyaz ırkta AS prevalansı yaklaşık %2’dir (25). HLA-B27 pozitif popülasyonda AS sıklığı başka bir çalışmada ise ~%5-6 bulunmuştur (26). HLA-B27 pozitif AS hastalarının HLA-B27 pozitif birinci derece akrabalarında hastalık %10-30 oranında görülmektedir (25, 27). HLA-B27 prevalansı popülasyonlara göre farklılık göstermektedir. Kuzey ülkeleri ve bazı kabilelerde yaygın olmakla birlikte, Eskimolar ve Hayda Kızılderilileri HLA-B27 pozitifliği en yaygın toplumlardır (1).

HLA-B27 pozitifliğinin %1'in altında olduğu Afrika kökenli Amerikalılarda ve %10'un altında bulunduğu Japonlarda ise AS neredeyse hiç görülmez (28).

AS, genellikle gençleri etkileyen, ortalama 26 yaş civarında ortaya çıkan bir hastalıktır (1). Tipik olarak 3.dekadın erken dönemlerinde başlamaktadır, 16 yaşından önce, 45 yaşından sonra nadiren ortaya çıkmaktadır (29). Erkekler, 2/1 gibi bir oranla, kadınlardan daha sık etkilenirler (30) ancak kadınlarda hastalığın ilerleyişi genellikle daha yavaştır.

2.1.2. Tarihçe

AS'nin tarihçesi 5000 yıllık iskeletlerde karakteristik değişikliklerin saptanmasına dayanır. Eski Mısır mumyalarında yapılan paleoradyografik incelemelerde spinal osteofit formasyonu ve bambu iskelet gibi değişiklikler saptanmıştır (31). Bu iskeletlerde saptanan değişikliklerin diffüz idiopatik iskelet hiperostozu (DISH) ya da spondilozis deformans olabileceği yönünde tartışmalı görüşler olsa da devam eden paleoradyografik incelemelerde sakroiliak eklem ankilozlu mumyanın saptanması, AS'nin çok eski çağlardan beri var olduğunu kanıtlar niteliktedir. AS'nin ilk klinik tanımlaması 1691 yılında İrlandalı hekim Bernard Conner tarafından; sakroiliak eklem, kotları içine alan, torasik vertebradan aşağı uzanan füzyona neden olan bir hastalık şeklinde yapılmıştır. AS, Vladimir von Bekhterev (1893), Adolph Strümpell (1897) and Pierre Marie (1898) tarafından yayınlanan vaka serileri ile 19. yüzyılın sonlarında hastalık antitesi olarak kabul görmüştür. 1900'lü yıllarda Forrestier, Scott, Krebs ve diğer araştırmacılar tarafından AS'ye özgü karakteristik X-ray bulguları tanımlanmış, sakroiliak eklem değişikliklerinin, hastalığın erken evresinde, sindezmozit formasyonunun ise daha sonra oluştuğu saptanmıştır. AS başlangıçta birçok romatolog tarafından romatoid artrit (RA) bir alt grubu gibi düşünülse de X-ray bulgularının farklılığı, romatoid faktör negatifliği, seronegatif artrit olarak tamamen farklı bir hastalık kategorisinde değerlendirilmesini sağlamıştır. 1963 yılında Amerikan Romatoloji Derneği 'Ankilozan Spondilit' terimini resmen onaylamıştır. Hastalığın ailesel özellik göstermesi nedeniyle epidemiyolojik ve genetik çalışmalar başlamış, 1973 yılında

Brewerton tarafından HLA-B27 geninin tanımlanmasıyla genetik çalışmalar hız kazanmıştır.

2.1.3. Etiyopatogenez

AS genetik ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır (32).

2.1.3.a Genetik alt yapı

AS'li ailelerde herediter faktörler ilk olarak 1961 yılında tanımlanmış olup, bu konudaki çalışmalar günümüze kadar devam etmektedir (33). SPA etiyojisinde özellikle de AS'de genetik alt yapının önemli bir etkisi vardır. En önemli genetik faktör 1971 yılında keşfedilen, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I aleli HLA-B27'dir (34). İkiz çalışmaları, HLA-B27 pozitif monozigot ikizlerde %63 ve dizigotik ikizlerde %23 olmak üzere, hastalığın birlikte görülme sıklığının, monozigot ikiz eşlerinde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. AS hastalarının %90-95'inde HLA-B27 pozitif ve HLA-B27 pozitif kişilerin %1-2'sinde AS gelişir (25). Birinci derece akrabalarında, AS tanısı olan HLA-B27 pozitif kişilerde bu oran %15-20'ye çıkmaktadır (35). HLA-B27 homozigotluğunun, klinik manifestasyonları etkilemese de hastalık oluşum riskini 3 kat arttırdığı saptanmıştır (36, 37). HLA-B27 pozitif hastalarda hastalık başlangıç yaşı daha erken olup, daha sık anterior üveit atağı görülmektedir (30). HLA-B27 yüksek dereceli polimorfizme sahip bir gen olup, günümüzde 100'ün üzerinde subtipi tanımlanmıştır (38). AS'de en yaygın HLA-B27 subtipleri, Kafkas popülasyonunda HLA-B27 05, Çin popülasyonunda HLA-B27 04 ve Akdeniz popülasyonunda HLA-B27 02'dir (38) (39-41). HLA-B27 06 ve HLA-B27 09 subtipleri ise AS ile ilişkisiz görünmektedir (42, 43).

Genetik etkinin yalnızca üçte biri HLA-B27 ile ilişkilendirilirken, henüz tanımlanamamış büyük kısmının da MHC ilişkili diğer genler ve MHC dışı genlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (44).

Çok farklı etnik kökenlerin araştırıldığı ve karşılaştırıldığı, Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (Genome-wide association study-GWASs) ve diğer teknolojiler sayesinde, özellikle son yıllarda AS patogenezi, HLA-B27 dışı ve HLA dışı birçok gen tanımlanmıştır. Bunlardan HLA-B60'ın, Çin ve Tayvan popülasyonunda yapılan bir çalışmada, HLA-B27 negatif AS ile ilişkili olduğu ve hastalık riskini 4-6 kat artırdığı bulunmuştur (45). HLA-B7, HLA-B16, HLA-B35, HLA-B38 ve HLA-B39 farklı etnik kökenlerde bilinmeyen mekanizmalarla, AS patogeneziyle ilişkilendirilen diğer HLA genleridir (46, 47).

HLA-DRB1*01 ve *04 alelleri ve üveitten sorumlu tutulan, HLA-DRB1*08 aleli AS patogeneziyle ilişkili bulunan MHC sınıf II genleridir (48, 49).

LMP (düşük molekül ağırlıklı proteazom) (LMP2, LMP7), TNF- α (TNF-308) ve HSP (ısı şok proteini) polimorfizmleri AS patogeneziyle ilişkilendirilmiş MHC dışı genlerdendir. (48, 49).

AS patogenezi ile ilişkilendirilen diğer MHC dışı genler IL-23/IL-17 aksındaki IL-23R, IL-12B, tirozin kinaz 2, IL-6R, IL-27, signal transducer and activator of transcription-3 (STAT-3) ve endoplazmik retikulum aminopeptidaz (ERAP) 1 ve 2, lösil ve sistinil aminopeptidaz (LNPEP), aminopeptidaz ve puromisin sensitif aminopeptidaz (NPEPPS) genleridir. Üzerinde sinonim olmayan tek nükleotid polimorfizmleri (nsSNPs) saptanan ERAP1 ve IL-23R, tek nükleotid polimorfizmleri saptanan 2p15 ve 2q22 kromozomları üzerindeki bölgeler, IL-1R2, ANTXR2 farklı ırklarda AS patogeneziinde etkisi olduğu bildirilen diğer genlerdir.

ERAP1, bir endoplazmik retikulum (ER) aminopeptidazı olup, sınıf I MHC moleküllerince sunulacak peptidleri belirler, dolayısıyla T hücre yanıtı için önemlidir. ARTS1 (aminopeptidase regulatory of TNFR1 shedding) AS ilişkili antijenlerin sunuma hazırlanması ve proinflamatuvar sitokinlerin etkinliğinin modülasyonunda görevli bir enzimdir. Fonksiyonunu kaybetmesi ile proinflamatuvar etkileri görülmektedir (50).

IL-23R, psöriazis ve inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) da dahil olmak üzere çok sayıda otoimmün hastalığın etiolojisinden sorumlu başlıca MHC dışı

genlerdendir (51). IL-23/IL-17 yolu, AS patogeneğinde önemli bir rol üstlenir. IL-23, T helper 17 (Th-17) hücreleri üzerinde IL23-R sunumunu artırır, Th-17 hücrelerinin proliferasyonu ve terminal farklılaşması için gereklidir, IL-17 üretiminin devamlılığını sağlayarak en nihayetinde AS dahil birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde yer alır (52, 53).

22q13.1 geni üzerinden bulununan, oksidatif ilaç metabolizmasında görevli CYP2D6 enzimi, beyaz ırkın yaklaşık %10'unda metabolize edilemez ve homozigotluğu AS gelişimine yatkınlık yaratır (54).

ANHK geni ise AS gelişiminden çok ankiloz gelişimi ile ilgili olup AS'li otozomal dominant kondrokalsinozisli olgularda gösterilmiştir (49, 55). AS patogeneğinden sorumlu genler tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2. 1: AS gelişiminden sorumlu genler

<u><i>HLA-B27 ve subtipleri:</i></u>	<u><i>MHC II genleri:</i></u>	<u><i>MHC dışı genler:</i></u>	
<ul style="list-style-type: none"> • HLA-B27 02 • HLA-27 04 • HLA-B27 05 	<ul style="list-style-type: none"> • HLA-DRB1 01 • HLA-DRB1 04 • HLA-DRB1 08 	<ul style="list-style-type: none"> • IL23R, • IL6R • ERAP1 ve 2 • Tirozin kinaz 2 • ANTXR2 • IL1R2 • LMP gen polimorfizmi • TNF-α gen polimorfizmi • HSP gen polimorfizmi 	<ul style="list-style-type: none"> • LNPEP • NPEPPS • ANHK • 2p15 • 2q22 • ANHK
<p><u><i>HLA-B27 dışı MHC I genleri:</i></u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HLA-B7 • HLA-16 • HLA-B35 • HLA-B38 • HLA-B39 • HLA-60 			

PATOGENEZ:

• Genetik Faktörler

MHC aynı zamanda HLA (Human Leucocyte Antigen) kompleksi olarak da adlandırılan; MHC I, II ve III olmak üzere 3 alt grubu bulunan kazanılmış immüniteden sorumlu hücre yüzey proteinidir. MHC I; HLA A, B ve C'yi kodlar ve tüm çekirdekli hücreler ve plateletlerde bulunur. Sitotoksik T hücre yüzeylerinde bulunan T hücre reseptörlerine (TCRs) epitop sunumunda görevlidir. Bir heterodimer MHC I, polimorfik ağır zincirden oluşur ve bu zincir $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ olmak üzere 3 domainden oluşur; $\alpha 1$ bölgesi, nonkovalent olarak $\beta 2$ mikroglobulin ile, $\alpha 3$ ise hücre membranı ile ilişkidir ve T hücrelerinin koresptörleri ile etkileşir. MHC I moleküllerinin, $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ kısımları arasındaki yarığa bağlanan 8-10 aminoasit uzunluğundaki peptidler, immun cevabı başlatabilir ya da arttırabilirler. MHC moleküllerinin düzgün fonksiyon gösterebilmeleri için, kalretikülün ve tapassin gibi şaperonların rehberliğinde ER'de düzgün bir şekilde katlanmış-kıvrılmış olarak depolanmaları gerekir. HLA-B27, 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiş, MHC sınıf I moleküllerinin HLA-B allelidir. Bugün için 100'ün üzerinde tanımlanmış HLA-B27 subtipi bulunmaktadır. AS ile ilişkisi saptanmış en kuvvetli ve en bilinen genidir. Buna rağmen HLA-B27'nin hangi mekanizmalarla AS patojenizinde yer aldığı tam olarak aydınlatılmış değildir. HLA-B27'nin AS gelişimindeki rolünü açıklamaya çalışan bazı teoriler mevcuttur.

HLA-B27' AS gelişimindeki rolünü açıklayan mekanizmalar:

- a. Moleküler Benzerlik Teorisi
- b. Aritrojenik peptid teorisi
- c. HLAB27 nin uygunsuz kıvrılma teorisi
- d. HLA-B27'nin otoantijenik olarak tanınması
- e. Dimerize HLA-B27'nin CD4+ T-hücrelerine Ag sunması:
- f. Uzamış hücre içi bakteri varlığı

a. Moleküler Benzerlik Teorisi:

Yapısal komponentleri, HLA-B27 ile benzerlik gösteren bazı enfeksiyöz-bakteriyel patojenlerin antijenik komponentleri, çapraz reaksiyon göstererek HLA-B27 ilişkili veya direk HLA-B27 tarafından üretilen peptidlere karşı, CD8 T lenfosit cevabına neden olurlar. HLA-B27'nin peptid dizilimi enterobakteriler, klamidy ve sitokeratin ile benzerdir. Klebsiella pneumoniae'nin pullulanaz enzimini üreten PulD geninin, HLA-B27 ve miyozin ile, Pula komponentinin, tip I,III ve IV kollajen ile çapraz reaksiyon vermesi moleküler benzerlik teorisini destekler. Bu çapraz reaksiyonlar, immünoisitler, kondrositler ve fibroblastlar üzerindeki HLA moleküllerine bağlanacak antibakteriyel antikor miktarını artırırlar. Bu bağlanma çeşitli inflamatuvar reaksiyonları tetikleyerek AS kliniğindeki artiküler ve ekstraartiküler tutulumlara neden olur. Ayrıca HLA-B27 06 ve 09 gibi en az 2 alelin AS ile ilişkisiz bulunması da moleküler benzerlik teorisini desteklemektedir.

b. Aritrojenik peptid teorisi:

Yapısal olarak vücuttaki dokulara benzeyen patojenik antijenin, HLA-B27 ile sunulması, çapraz reaksiyon ile self toleransı bozarak, sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtına neden olması ve kişinin kendi dokularına zarar veren HLA-B27 spesifik otoimmünitinin tetiklenmesi esasına dayanır.

Timik eğitim sırasında T lenfositler pozitif ve negatif seçim ile endojen peptidler ile yabancı peptidleri ayırma yeteneği kazanırlar ancak eksternal antijenik uyarımlar bu toleransı bozarak otoimmüniteye neden olabilmektedir. Bu teori; AS hastalarının sinoviyal sıvılarındaki otoreaktif HLA-B27-sınırlı CTL'lerin, hem intraselüler bakteriden elde edilen peptidleri hem de enfekte olmayan hücrelerdeki peptidleri tanımasıyla desteklenmektedir (56, 57). HLA-B27'ye afinite gösteren vasoaktif intestinal peptid reseptör-1 (pVIPR) ve Epstein-Barr virüs (EBV) proteini oto ve yabancı antijen örneğidir (58). HLA-B27 05 pozitif AS'li hastalar pVIPR adlı self peptid için özgül prekürsör T hücreleri taşırlar. EBV'den elde edilen latent membran protein peptidi HLA-B27 05 ile bağlandığında B2705/ pVIPR bağlantısına çok benzeyen bir biçim gösterir ve bu benzerlik çapraz reaksiyon ile CTL yanıtını

tetikleyebilir (59). HLA-B27'ye afinitesi yüksek olan ve fazla miktarda sunulan peptidler arasında prehaptoglobulin ve agrekan da yer alır. Agrekanın G1 alanına karşı kuvvetli bir hücrel immun yanıt vardır. Agrekanın, intervertebral disklerde direnci sağlamak üzere yüksek oranda bulunduğu tespit edilmiştir. Entezis yerleri, ön üveal yolda, aorta ve aort kapağında da siklik kompresyona direnci sağlamakla görevli agrekan benzeri bir protein olan versikan bulunmaktadır. İmunogenetik olarak eğilimli bireylerde mikrotravma veya enfeksiyona sekonder lokal inflamasyonların, agrekanın immunojenik G1 parçasının ortaya çıkmasına ve otoimmün reaktiviteye neden olduğu düşünülmüştür (60). SPA'da kıkırdağın özellikle proteoglikan agrekanın immünolojik hedef olduğu öne sürülse de son dönemde bu peptidler üzerine yapılan çalışmalar bazı tutarsız sonuçlara neden olmuştur (61).

Aritrojenik peptid teorisi; hastalık ilişkili ve ilişkili olmayan, bakteriyel ve self peptid presentasyonundan sorumlu olan HLA-B27 subtiplerinin peptidleri bağlama tercihlerindeki farklılığın otoimmüniteye yol açtığını belirtir. Bugüne kadar HLA-B27 subtipleri ile peptid repertuarının bağlanma doğasını açıklarken, hastalık ilişkili HLA-B27 subtiplerinin herbirine özgü peptid tanımlama temel amaç olmuştur (62-66). HLA-B27 subtipine bağlanan en sık 8 peptidin, kalitatif ve kantitatif analizlerinin yapıldığı bir çalışmada, bu alellerin peptid repertuarlarının büyük oranda çakıştığı gösterilmiştir (67). HLA-B27'nin alellik polimorfizmleri, büyük oranda, bu moleküllerin peptid yüklerindeki kalitatif değişiklikler üzerinde etkili bulunmuştur (67). HLA-B27 allotiplerinin absölu bağlanma tercihi şeklindeki yaklaşımın, hastalık ilişkisini tam olarak açıklamaması sebebiyle aritrojenik peptid teorisinin, self-peptid presentasyonundaki kantitatif değişiklikler açısından yeniden değerlendirilmesi önerilmiştir (67).

c. HLA-B27'nin uygunsuz kıvrılma teorisi:

Olgun HLAB-27 kompleksi, üç önemli komponenti olan kuarterner bir yapıdır. HLA-B27'nin düzgün fonksiyon görebilmesi için düzgün katlanması ve ER içinde depolanması şarttır. HLA-B27 bir adet ağır zincir olarak sentezlenir ve nonkovalent olarak β 2 mikroglobulin ile bağlanır (68). β 2 mikroglobulin ve antijenik peptid ile

birlikte, trimoleküler bir yapı olarak hücre yüzeyine taşınır (68). HLA-B27 kompleksi hücre yüzeyine taşınmadan önce ER'de depolanır. HLA-B27'nin, yanlış katlanmasına ve dimer hatta multimer oluşmasına neden olabilecek yapısal yatkınlıkları mevcuttur (69). Bu duruma yatkınlık, HLA-B27 yapısındaki 67, 101, 164 ve 325. bölgelerindeki sisteinlerden kaynaklanabilir (70). HLA-B27 05, 04, 02 alellerinin, hastalıkla ilişkisiz olduğu bulunan HLA-B27 06 ve 09 alellerine göre çok daha az doğru kıvrımlanma içerdiği bulunmuştur (71). HLA-B27, 67. pozisyondaki sistein rezidüsü ve başka sebepler nedeniyle diğer HLA alellerine göre daha yavaş katlanır ve doğru katlanma olmazsa bu defektif HLA-B27 proteinleri giderek ER'de birikir (68). Kıvrımlanma hatası gösteren proteinler ER'de parçalanır ancak ER işleme kapasitesi aşılırsa, hücre içi ve hücre dışı agregatlar halinde depolanan bu proteinler, mononükleer hücrelerde inflamatuvar reaksiyona, IL-23/IL-17 yolağının aktifleşmesine neden olur ve otofajiyi aktive eder (68). Dahası bu yanlış katlanmış ve biriken proteinlerin, ER stresine sebep olarak, proinflamatuvar, endoplasmik retikulum katlanmamış protein cevabına (ERUPR) neden olabileceği düşünülmektedir (68). AS hastalarında, liposakkaridlere karşı, önemli derecede ERUPR saptanmadan da fazla miktarda IL-23 cevabı saptanmıştır (70). ERUPR cevabı stresin büyüklüğü, süresi etkilenen hücre tipine göre ortaya çıkmaktadır (70). Ancak HLA-B27 yanlış kıvrımlanmasının mı yoksa ERUPR'un mu IL-23/IL-17 aksını tetiklediği ve otofajiye neden olduğu tartışmalıdır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (72).

d. HLA-B27 hücre yüzeyi homodimer formasyonu ve dimerize HLA-B27'nin CD4 pozitif T-hücrelerine antijen sunması:

Hastalık ilişkili alellerin, hastalık ilişkisiz alellere göre β 2 mikroglobulinlerini kaybetmeye daha yatkın oldukları saptanmıştır. Normal bir HLA-B27 molekülü heterodimer yapıdadır. HLA-B27 ağır zincirleri, β 2 mikroglobulin yokluğunda, 67. sıradaki sisteinler aracılığıyla, disülfid bağlantılı homodimer oluşturma eğilimindedir (73). β 2 mikroglobulin yokluğu, bu proteinlerin yalnız kıvrımlanması, kolay parçalanması ve ER'de birikimi ile sonuçlanır. Homodimer yapıdaki HLA-B27'nin hücre yüzeyine transfer edilmesi ile ise, HLA-B27'nin kendisi antijenik özellik kazanarak veya diğer inflamatuvar hücrelerdeki reseptörlere peptid sunarak AS

patogenezinde yer alır (49). HLA-B27, MHC sınıf I ailesine ait bir gendir ve normalde CD8 pozitif T lenfositlerce tanınır. $\beta 2$ mikroglobulin taşımayan homodimer yapıdaki HLA-B27 ise MHC sınıf II moleküllerine yapısal benzer özellik kazanarak, sadece CD8 pozitif T lenfositlerce değil, CD4 pozitif T lenfositlerce de tanınabilir (49). Hücre içi bakteriyel enfeksiyonların da HLA-B27 yapısında değişikliğe neden olarak CD4 pozitif T lenfosit aracılı immun yanıtı neden olabildiği gösterilmiştir (49, 74). HLA-B27 homodimerleri, natural killer (NK), miyelomonositler ve lenfositler üzerindeki reseptörlere bağlanabilirler. Bu bağlanma killer cell immunglobulin like receptör (KIRs) ve leucocyte immün globülin-like receptors (LILRs) aracılığıyla tanınır ve otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynar (75, 76). Th-17 ve NK hücreleri gibi immün hücreler tarafından eksprese edilen, 3 Immunglobulin domains and the long cytoplasmic tail 2 (KIR3DL2) reseptörleri, HLA-B27 homodimerlerine, klasik heterotrimerik HLA-B27'lere göre çok daha fazla afinite gösterir (77, 78). HLA-B27 homodimerleri ve KIR3DL2 reseptörleri arasındaki bağlanmanın, KIR3DL2 pozitif, CD4 pozitif T lenfositlerin stimülasyonu ve farklılaşmasına neden olduğu gösterilmiştir (79, 80). KIR3DL2 negatif T lenfositlere göre bu lenfositlerin, IL-17, TNF- α , INF- γ dahil sitokin çıkışı anlamlı miktarda arttırdıkları gösterilmiştir (77).

HLA-B27 kompleksinin $\beta 2$ mikroglobulini yitirmesinin bir sonucu da, $\beta 2$ mikroglobulinin sinoviyumda birikerek kronik inflamasyona neden olmasıdır (81). Ayrıca viral enfeksiyonların da yalnız kıvrımlanmaya yatkınlık yaratabileceği ve patogenezde etkili olabileceği düşünülmektedir (81).

e. HLA-B27'nin otoantijenik olarak tanınması:

HLA-B27, CD4 pozitif T lenfositlerce otoantijen olarak tanınabilir ve MHC sınıf II (DR, DP ve DQ) heterodimerlerce CD4 pozitif T lenfositlere otoantijen olarak sunulabilir (49). Bu durum HLA-B27'ye benzer bakteriyel peptidlerin, çapraz reaksiyonla hastalığı tetiklemesi esasına dayanan moleküler benzerlik teorisinin bir parçası olarak gerçekleşir ancak HLA-B27 pozitif kişilerin küçük bir kısmında hastalık gelişmesi, bu mekanizmanın hastalıkta majör bir rol almaktan çok tetikleyici bir faktör olabileceğini düşündürmektedir

f. Uzamış hücre içi bakteri varlığı:

Uzamış hücre içi bakteri varlığının, AS patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. HLA-B27'nin etkin olmayan bir şekilde peptidle yüklenmesi, azalmış Th-1 cevabı, TNF- α ve INF- γ üreten hücrelerin azalması, artmış viral ve intraselüler bakteriyel proliferasyon ve antijenik peptidlerin gecikmiş eradikasyonu ile sonuçlanır (59, 60). Reaktif artrit etiyolojinde de yer aldığı bilinen, AS'deki tetikleyici rolleri henüz gösterilememiş olsa da *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Chlamydia* gibi bakteri enfeksiyonlarının sonlandırılmasının, HLA-B27 pozitif bireylerde defektli olduğu saptanmıştır (82-84). Reaktif artritli hastaların sinoviyumlarında mikrobiyal antijenlerin varlığı, eklem inflamasyonunun devamlılığı için, mikrobiyal enfeksiyonun persistansının gerekli olabileceğini gösterebilir (85). Ancak şimdiye kadar insan SPA'larında ilişkili omurga bölgelerinde mikrobiyal antijenlerin persistansına dair bir kanıt ve sakroiliak eklem biyopsi PCR'lerinde aday bakteri üremesi saptanmamıştır (86). *Salmonella enteridis*'in, en azından HLA-B27 sunan belli hücrelerde yaşam süresinin uzaması söz konusudur. HLA-B27 enfeksiyöz etkenlerin eliminasyonunu etkileyebilir ve defektli bir immün yanıtı sebep olabilir (59, 60).

2.1.3.b Mikrobiyolojik Faktörler: *Klebsiella pneumoniae*'nin Rolü

Mikrobiyal enfeksiyonların AS gelişimi için tetikleyici fonksiyon gördükleri düşünülmektedir. HLA-B27 transgenik ratlar, steril ortamda SPA bulguları geliştirmezken, ratların kommensal bakterilerle karşılaştırıldıktan sonra SPA bulguları geliştirmesi, HLA-B27 ile mikrobiomun muhtemel etikleşimini düşündürmektedir (87, 88).

Lachnospiraceae, *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Porphyromonadaceae* ve *Bacteroidaceae*'yi içeren barsak florasının, AS'li bireylerde sağlıklı kontrollere göre anlamlı farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (89).

Klebsiella pneumoniae (*K. pneumoniae*) normal insan barsağında yerleşen gram negatif, fırsatçı bir patojendir. AS'li hastalarda *K. pneumoniae*'ye karşı yüksek antikor titreleri saptanmıştır. HLA-B27 05 ile *K. pneumoniae*'nin nitrojenazı arasında

aminoasit benzerliğinin olması, K.pneumoniae'nın moleküler benzerlik mekanizmasını çalıştırarak AS patogenezinde yer alabileceğini düşündürmektedir. K. Pneumoniae'nin HLA-B27 05 ile benzerlik gösteren bir başka aminoasit dizisi, nişasta parçalayıcı pullulanaz sisteminin pulD sekresyon proteindir (90). Genç erişkin hastalardaki artmış nişasta tüketiminin barsakta K.pneumoniae yoğunluğuna neden olarak, bu dönemdeki AS sıklığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (60). Düşük nişastalı beslenmenin, muhtemelen pullunaz sistemi gibi, substrat bağımlı enzim ve proteinlerinin indüksiyonunu önleyerek, AS hastalarında akut faz yanıtlarında azalmaya neden olabileceğini gösteren bir çalışma mevcuttur (90). Klebsiella'nın pulA proteini ile tip I,II ve IV kollajen arasında benzerlik bulunmaktadır. Tip I kollajen kemik ve tendonlarda, tip 3 kollajen kas dokusunda, tip 4 kollajen ise bazal membran, bazal lamina, retina ve korneada bulunur. PulA proteinine karşı oluşan antikorların Tip I kollajen ile çapraz reaksiyon vermesi, aksiyal iskelette fibröz doku birikimi ve entezitten sorumlu olabilir (48). AS'li olgularda üveit oluşumu da yine kollajene karşı oluşan antikorların çapraz reaksiyonu sonucu oluşabilir (90).

HLA-B27 ile benzer dizilime sahip peptidlerle karşılaşılması, immun yanıtı uyarır ve ototoleransı bozarak kronik enflamasyonu başlatır (90). AS'li hastalarda artmış barsak geçirgenliği ve histolojik enflamasyon bulguları, açık ya da gizli bir enterik enfeksiyonu işaret eder (60, 91, 92). Öte yandan konaktaki barsak enfeksiyonu, kısmen immun cevaptaki göreceli bozukluğa bağlıdır ve bu bozuluk immun cevabın normalden daha yüksek yoğunlukta ve daha uzun süre devam etmesine neden olur (93). Klebsiella'ya karşı artmış IgA yanıtına, aksiyel tutulumlu hastalarda barsak inflamasyonu eşlik ederken, periferik tutulumlu hastalarda bu birliktelik tartışmalıdır. Klebsiella'ya karşı barsakta oluşan antikorlar, batson venöz pleksusu yoluyla lomber omurgaya taşınır (60, 94). Mezenterik ve pelvik lenf nodları barsak mukozasının ilişkide olduğu en yakın lenf nodlarıdır ve AS' de başlıca patolojinin geliştiği lomber omurga ve sakroiliak eklemlerle anatomik yakınlığa sahiptir. AS hastalarındaki IgA antikor yanıtının baskınlığı başta barsak mukozası olmak üzere mukozal yapının, bu yanıtın çıkmasındaki önemini ortaya koymaktadır (92).

2.1.3.c Diğer faktörler: Cinsiyet ve Hormonlar

AS'nin ailesel özellik göstermesi ve erkek predominansı (E:K:2/1), araştırmacıları, AS'nin X bağlı resesif aktarılan bir durum olup olmadığını araştırmaya yöneltmiştir, bu amaçla yapılan kromozom bağlantı çalışmasında, X kromozomu ve AS'ye yatkınlık arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (95). AS'de erkek predominatlığının olması, gebelik sonrası ilk manifestasyonun sık olması, ilk başlangıç yaşının genç (ortalama 28 yaş) olması, cinsiyet hormonlarının AS etiopatogenezinde rol oynadığına işaret etmektedir (96). Bu yönde yapılan bir çalışmada testiküler fonksiyonlarına bakılan 22 AS hastasının sağlıklı kontrollere göre, testiküler testosteron rezervlerinde azalma, artmış luteinizan hormon (LH) düzeyleri, testosteron/estradiol (E2) oranında ters dönme, E2 seviyelerinde hafif bir artış bulunmuştur (97). Over fonksiyonlarının bakıldığı çalışmalarda da, hem post menapozal hem de premenapozal AS hastalarında bakılan cinsiyet hormon seviyelerinde farklılıklar saptanmıştır (98). Hastalığı aktif, premenapozal AS hastalarında E2 düzeylerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır. Östrojenin, SPA hastalık aktivitesi üzerindeki etkisini araştırmayı hedefleyen çalışmada, overektomili subkutan E2 replasmanı yapılan rat grubunda inflamasyonun klinik, labaratuvar ve görüntüleme bulgularının, sham overektomili, östrojen replasmanı almayan gruba göre daha hafif olduğu ve artrit gelişiminin engellendiği görülmüştür (99).

Düşük cinsiyet hormonlarının özellikle dihidroepiandrostenodion (DHEAS) seviyelerinin AS'li hastalarda osteoporozu katkı yapabileceği bulunmuştur (100).

AS hastalarına düşük doz adrenokortikotropik hormon (ACTH) testi yapılan bir çalışmada kortizol cevabının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (101). Bu subklinik glukokortikoid yetmezliği, bozulmuş hipotalamo-hipofizer-adrenal aks anlamına gelir ve AS etiolojisinde endokrin sistem ilişkisine işaret edebilir.

Metaanalizler, D vitamini eksikliğinin AS gelişimi ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. AS hastalık şiddeti ile serum D vitamini düzeyleri arasında anlamlı pozitif kolerasyon saptanması, D vitaminin AS açısından koruyucu olabileceğini

düşündürmektedir (102). BASDAİ ile ölçülen hastalık aktivitesi, CRP, sedim seviyeleri ile D vitamini serum seviyesi arasında anlamlı negatif kolerasyon saptanmışsa da, D vitamini düzeyi ve AS hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyle ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (103). AS hastalarındaki düşük D vitamini seviyelerinin nedeni tam olarak bilinmemektedir.

2.1.4 Klinik Bulgular

Kas-İskelet Sistemi Bulguları

a. İnflamatuvar Bel Ağrısı ve Tutukluluk

AS'nin genellikle başlangıç bulgusu, kronik bel ağrısı ve tüm omurgada tutukluk olup, bel ağrısı sinsi başlangıçlı ve künt, lokalize edilemeyen, derinden hissedilen bir ağrıdır. Kronik bel ağrısı, 3 aydan uzun süren ağrı olarak tanımlanırken, inflamatuvar bel ağrısı; ağrının yavaş yavaş başlayıp giderek arttığı, egzersizle düzeliyor, istirahatle düzelmeyen veya artan (jel fenomeni) ve sabah tutukluğunun eşlik ettiği ağrı olarak tanımlanabilir. İnflamatuvar bel ağrısının klinik özelliklerini baz alan çeşitli kriterler geliştirilmiştir (Calin Kriterleri, Rudwaleit Kriterleri, Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Grubu (Assessment of SpondyloArthritis international Society- ASAS) Kriterleri- Tablo 2.2). AS'deki ağrı genellikle sakroiliak eklem ve çevre bağlardan kaynaklanır, diz altına inmeyecek şekilde uyluk arka yüzüne yansır, başlangıçta tek taraflı ve aralıklıyken hastalık ilerledikçe çift taraflı ve sürekli olma eğilimindedir. Ağrı şiddetli olabilir, öksürme, hıçkırma gibi karın içi basıncını arttıran durumlarda ve ani hareketlerle artabilir. Sabah tutukluğu 3 saate kadar sürebilir.

Spinal tutukluluk ve spinal mobilitenin kaybına spinal inflamasyon ve yeni kemik yapım-yıkımı ve ligament kalsifikasyonu neden olur. Yapısal değişiklikler osteodestruksiyondan çok, osteoproliferasiyona bağlıdır (1). Spinal inflamasyon; spondilit, spondilodiskit, spondiloartrit olarak ortaya çıkabilir (1).

b. Göğüs Ağrısı

AS'de kostovertebral, kostotransvers, kostosternal, manibriosternal ve sternoklavikular eklemler etkilenebilir. Bu bölgelerin inflamasyonu ile entezit gelişir ve öksürük ile artan, plöretik tarzda sırt ve göğüs ağrısına neden olabilir. HLA-B27 pozitif hastalarda radyografik sakroileit olmadan da göğüs ön duvarı ağrısı görülebildiği bildirilmiştir (102, 103). Bu ağrılar bazen kardiyak kökenli ağrılar ile karışabilir. Çoğu hastada göğüs ekspansiyonunda azalma olsa da, hastalar bu durumu artmış diyafragmatik solunum ile tolere edebilirler. Alveolokapiller difüzyonun etkilenmediği, vital kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma şeklinde olan restriktif tipte bir kısıtlanma görülür. Daha çok, ilerlemiş hastalığı olan bazı vakalarda olmak üzere, göğüs ekspansiyonunda ileri kısıtlanma saptanabilir.

Tablo 2. 2: İnflamatuvar bel ağrısı kriterleri

Calin Kriterleri	Rudwaleit Kriterleri	ASAS Kriterleri
1. 40 yaşından önce başlamak	1. Sabah tutukluğu >30 dk	1. <40 yaş başlangıç
2. >3 aydır devam etmesi	2. Dinlenme ile değil egzersizle düzelme	2. Sinsi başlangıç
3. Sinsi başlangıçlı olması	3. Gecenin 2. yarısında ağrı nedeniyle uyanma	3. Egzersiz ile düzelme
4. Sabah tutukluğu ile birlikte olması	4. Gezici gluteal ağrı	4. İstirahat ile düzelmeme
5. Dinleneme ile değil egzersizle düzelmesi	(<50 yaş başlangıç, 3 ayın üzerinde bel ağrısı olan hastalarda)	5. Gece ağrısı (kalkmakla düzelen)
4/5 (SE:95%, SP: 76%)	2/4 (SE:70,3% ,SP: 81,2%)	4/5(SE: 77%,SP: 91,7%)

c. Eklem tutulumu

Periferik artrit genellikle alt ekstremitiyi tututan asimetrik mono-oligoartiküler artrit şeklindedir. Periferik artrit %15 hastada ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir (1). Dizler başta olmak üzere, el bileği, dirsek ve ayak eklemleri en sık etkilenen periferik eklemlerdir. Diz eklemine tekrarlayan efüzyonlar sıklıkla görülür. Temporomandibular eklem %10 oranında tutulabilir. Periferik eklem tutulumu ılımlı olup nadiren deformite bırakan erozyona neden olmaktadır.

Kalça ve omuz gibi kök eklemlerin tutulumu hastaların yaklaşık %20'sinde görülür (1). Kalça tutulumu; kasık ve karın bölgesinde künt ağrı şeklinde hissedilebilir, özellikle juvenil başlangıçlı hastalarda fleksiyon kontraktürüne neden olarak fonksiyonel kısıtlılık yaratabilir. Kalça tutulumu diğer eklem tutulumlarına göre daha sık bilateral olma eğilimindedir ve radyolojik olarak inflamatuvar artritlerde görüldüğü şekilde eklem aralığında simetrik konsantrik daralma yapar. Kalça tutulumunun olması ciddi sakatlığa neden olarak hastalık yükünü artırır ve kötü prognostik faktördür (104, 105). Juvenil başlangıçlı artritlerde kalça tutulumu daha siktir ve kalça artroplastisi gereksinimi erişkin başlangıçlı AS hastalarına göre daha fazla olur (106, 107).

AS hastalarında omuz tutulumu, ağrı ve ılımlı fonksiyonel kısıtlığa neden olsa da skapulotorasik eklem hareketi sayesinde ileri fonksiyonel kısıtlılık nadirdir (108).

d. Entezit

Tendonların kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyon anlamı taşıyan entezit; AS ve SPA grubu hastalıklarda sık rastlanan önemli, karakteristik bir bulgudur. Juvenil başlangıçlı formlarda, erişkin başlangıçlı formlara göre daha siktir. Entezis hem aksial iskelet hem de ekstremiteleri etkiler. AS'de periferik entezit sıklığı, %25-58 arasında bulunmuştur (109, 110). Vücuttaki herhangi bir insersiyon etkilenebilir. Klinik pratikte en sık saptanan entezit bölgeleri; plantar fasyanın kalkaneusa yapışma bölgesi, aşil tendonunun kalkaneusa yapışma bölgesi, quadriceps femorisin patellaya yapışma yeri, patellar ligamanın patella ve tibial tübekül üzerine yapışma yeri,

femoral majör ve minör trakanter üzerindeki kasların bağlantı bölgeleri, iliak krestler, iskial tüberositas, humerus lateral ve medial epikondili, occipital protuberans, kostaların kas ve ligament yapışma bölgeleri, vertebral spinöz proçeslerdir (111). Alt ekstremite üst ekstremiteye göre daha sık tutulur ve en sık görülen entezit, topuk (plantar fasiit ve aşil enteziti) entezitidir (110, 112, 113).

Eklem Dışı Bulgular

Göz tutulumu:

Üveit AS'deki en sık ekstra artiküler manifestasyondur. Hem erişkin SPA formalarında hem de juvenil idiyopatik artritte görülebilir. Hastaların yaklaşık %20-30 kadarında görülür ve bunların da %90 kadarı anterior üveit şeklindedir (114). Akut anterior üveitlerin yaklaşık %50'sinde HLA-B27 pozitifliği saptanır (115). HLA- B27 pozitif, akut anterior üveit tanısı almış hastalarda SPA saptanması da sık bir durumdur. Bir vaka serisinde akut anterior üveit tanısı alan hastaların %50'sinin, takiplerde SPA kriterlerini sağladığı saptanmıştır (116). SPA'da üveit, lensin önündeki bölgenin, nongranülamatöz, tipik olarak tek taraflı inflamasyonu şeklinde ortaya çıkar. Genellikle akut başlangıç, ağrılı, kırmızı, fotofobik, sulanan göz ve bulanık görme söz konusudur. Genellikle üveit atakları birkaç haftada sekelsiz iyileşir. Tedavinin geç ve yetersiz yapılması halinde anterior, posterior sineşi, glokom, katarakt gibi komplikasyonlar gelişebilir. Daha az sıklıkta olmakla birlikte episklerit, skelerit, AS ve SPA'da görülen diğer oküler manifestasyonlardır.

Kardiyovasküler tutulum:

AS hastalarında kardiyak etkilenim %2-10 aralığında bildirilmiştir (117-119) Kardiyovasküler tutulum, uzun hastalık süresi ve periferik eklem tutulumu olan hastalarda daha sıktır (120) ve genellikle HLA-B27 pozitifliği ile birlikte (121) (122). AS'de kardiyak etkilenim, aort yetmezliği, asendan aortit, atriyoventiküler (AV) blok veya dal bloğu şeklinde ortaya çıkabilir. En sık görülen kardiyak tutulum, iletim defektleri ve aort yetmezliğidir. Mitral yetmezlik, kalp yetmezliğine neden olabilirse de, AS de nadir görülür (123-125). AS'de aortik anevrizma sıklığı nadirdir ancak mortal seyrebilmesi, inme, parapleji gibi önemli morbite sebebi olabilmesi

açısından önemlidir. AS'de görülen diğer kardiyak komplikasyonlar sol ventrikül disfonksiyonu, perikardit ve kardiyomegalidir.

Pulmoner tutulum:

Plevrapulmoner tutulum çok sık olmayıp hastalığın ileri evrelerinde görülür. AS'de solunum sistemi tutulumu, trakeobronşial ağacı, akciğer parankimini ve plevrayı etkileyebilir, göğüs duvarı ekspansiyonunda daralma, sekonder pulmoner enfeksiyonun da eşlik edebildiği apikal fibrobüllöz hastalık, spontan pnömotoraks veya obstrüktif uyku apnesi gibi komplikasyonlara neden olabilir. Hastaların %1'inde hastalık başlangıcından 20 yıl sonra, yavaş ilerleyen apikal fibrozis görülür. Olguların üçte birinde kavitasyon ve bu kavitelerin aspergillus, mikobakteri ya da bakteriyel süperenfeksiyonu söz konusudur (16, 126). Apikal fibrobüllöz hastalık spontan pnömotoraksa yatkınlığı arttırabilir. AS hastalarında spontan pnömotoraks sıklığı %0.29'dur ve genel popülasyondan fazladır (127). Kostavertebral eklem füzyonu, torasik omurganın ankilozu ya da ön göğüs duvarı tutulumuna bağlı göğüs ekspansiyonunda azalma görülebilir ancak artmış diyafragmatik solunum sayesinde hastaların ventilasyonu etkilenmez. Total akciğer kapasitesi ve vital kapasitenin hafif-orta düzeyde azaldığı, rezidüel volümün normal ya da hafif artmış olabildiği, alveolakapiller difüzyon etkilenmediği restriktif tipte bir kısıtlanma görülür (128, 129).

Nörolojik tutulum:

Nörolojik tutulum genellikle omurganın kırık, dislokasyonu, kauda ekuina sendromu veya atlantoaksiyal sublüksasyon şeklindedir.

AS hastalarında önemsiz travmalarla bile spinal fraktür gelişebilmektedir (130, 131). AS hastalarında vertebral fraktür sıklığı %4-18 arasında değişmekte olup, hastalık süresiyle ilişkili olarak yıllık insidans %1,3'e kadar ulaşmaktadır (132, 133). Yaşam boyu vertebral fraktür riski, AS tanılı hastalarda, normal popülasyona göre 4 kat daha fazladır (134). Vertebra fraktürlerinin 2. ve 3. dekatta pik yaptığı, en sık C5-C6, C6-C7 seviyelerinin etilendiği bilinmektedir. Odontoid fraktürler gibi hayati tehlikesi olan fraktürler görülebilir. Aksiyal iskeletin, paravertebral ossifikasyonuna

bağlı oluşan spinal mobilite kaybı ve kifoz artışı gibi sebeplerle bozulan biyomekaniği (130, 135) ve demineralizasyonu (136) artmış vertebral fraktür insidansı ile ilişkilidir. Spinal fraktürler çoğunlukla instabildir ve nörolojik hasara neden olur (130, 137). Birçok çalışmada, tetraparezi veya paraparezi gibi nörolojik komplikasyonların AS'li hastalarda daha sık olduğu gösterilmiştir (138, 139).

AS hastalarında anterior subluksasyon sıklığı %21, vertikal subluksasyon sıklığı ise %2 olarak bildirilmiştir (140). İki yıllık izlemde anterior subluksasyonların %50'sinin ilerlediği bildirilmiştir. Klinik olarak anlamlı nörolojik komplikasyon gelişimi sık olmasa da spinal füzyon gerektiren medulla spinalis basısına neden olabilir (140).

Kauda ekuina sendromu uzun süreli AS hastalarında görülen nadir ancak ciddi bir komplikasyondur. AS hastalarındaki etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir.

Renal tutulum:

AS'de renal tutulum, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) gibi tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi olarak veya IgA immun komplekslerinin veya amiloidin böbrek parankiminde birikimine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile karakterize ve böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidoz SPA'lı hastaların %1-3'ünde görülür (16). Serum IgA yüksekliğinin eşlik edebildiği IgA nefropatisi; proteinüri, hematüri ve renal fonksiyon bozukluğu olan AS hastalarında akılda tutulması gereken bir diğer önemli renal tutulum nedenidir (141).

Gastrointestinal tutulum:

Gastrointestinal sistem tutulumu AS hastalarında İBH ile ilişkisi dışında da sık bir tutulum şeklidir. SPA hastalarının %30-40'ı kadarında kolonoskopide sessiz ileit veya kolit, histolojik incelemelerde ise %60'a varan mikroskopik inflamasyon bulguları saptanmıştır (142, 143). Lezyonlar çoğunlukla submukozal ülserasyonlar şeklindedir. CARD15, İBH ilişkili, sık görülen gen polimorfizmidir. Bu polimorfizm subklinik barsak tutulumu olan SPA hastalarında tutulum olmayanlara göre daha

yaygındır (144). AS hastalarındaki yüksek kolit prevalansına rağmen, bunların yalnızca %6 kadarının İBH'ye ilerlemesi sebebiyle, karın ağrısı, kanlı ishal gibi klinik bulgular olmaksızın AS hastalarında rutin kolonoskopik tarama önerilmemektedir (145). Takipte Chron hastalığı gibi İBH gelişen olguların dirençli artrit ile birlikte olduğu (146) ve periferik artrit kontrolünün, barsak hastalığının iyileşmesiyle ilişkili olabileceğine dair bulgular vardır (147, 148).

Kemik Metabolizması:

Kemik mineral yoğunluğundaki azalma erken dönemde ve özellikle aktif AS hastalığında sıklıkla görülebilmektedir. Azalmış kemik mineral yoğunluğu, AS hastalarında ciddi nörolojik defisitlere neden olabilen, artmış vertebral fraktür sıklığı sebeplerinden biri olması açısından önemlidir. AS hastalarındaki osteoporozun etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Etiyojide, erken inflamasyon alanlarındaki artmış kemik rezorpsiyonu ve azalmış kemik yapımı, hastalık ilişkili inflamatuvar sitokinler veya hormonlar etkili olabileceği gibi, hastalık ilişkili immobilizasyon da bu duruma katkı sağlıyor olabilir. AS hastalarında osteoporoz ya da klinik olarak anlamlı düşük kemik mineral yoğunluğu prevalansı %62'lere kadar bildirilmektedir (149-151). AS patolojisine, özellikle erken evre hastalıkta, osteopeni-osteoporoz ile sonuçlanan kemik yıkım süreçlerinin yanında, özellikle ileri hastalıkta görülen sindezmozitler ve ligament kalsifikasyonları ile karakterize, kemik yapım süreçleri de katkıda bulunmaktadır. Bu durum DXA ile kemik yoğunluğunun ölçümünde bazı kısıtlılıklara neden olmaktadır (149, 152). Bu durumda tanı ve takipte, kalça kemik mineral yoğunluğunun kullanılması, lateral DXA çekimleri ve semikantitatif bilgisayarlı tomografi ölçümleri faydalı olabilir (153).

2.1.5. Fizik Muayene Bulguları

AS tanısı için özellikle omurga ve sakroiliak eklemleri kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır. Erken dönemde tipik AS bulgularını görmek mümkün olmasada lomber omurgadaki kısıtlılık ve sakroiliak eklem tutulumunu saptamak mümkün olabilir. Fizik muayenede değerlendirilmesi gereken noktalar:

a) Sakroiliak eklemler-Sakroileit:

Sakroilak eklem, üzerine basınç uygulanması veya eklem gerilmesi prensibine dayanan özel testlerle muayene edilir.

Sakroiliak kompresyon testi: Yan yatan hastanın krista iliakası üzerine basınç uygulanması veya hasta sırt üstü yatarken iliak kanatlara önden dışa doğru basınç uygulanması ile sakroiliak bölgede ağrı oluşması sakroileit göstergesi olabilir.

FABERE-Patrick testi: Hasta sırt üstü yatar pozisyondayken, kalça eklemi fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyona, diz fleksiyona getirilir ve ayak bileği diğer dizin üzerine yerleştirilir. Hekim bir eliyle karşı pelvisi sabitlerken, diğer eliyle pozisyon verilen dize, aşağı doğru baskı uygular. Ağrı oluşması sakroiliak eklem ve kalça patolojileri açısından anlamlıdır.

Gaenslen testi: Hasta sırt üstü yatarken bir kalçasını ve dizini eliyle fleksiyona getir ve eliyle göğsüne bastırır, test edilen taraftaki kalça ve diz yatak kenarından sarkacak şekilde ekstansiyona getirilir ve hekim her iki dize, zıt yönde kuvvet uygular. Test edilen sakroiliak bölgede ağrı olması anlamlıdır.

Mennel Testi: Yan yatan hasta, altta kalan kalça ve dizini fleksiyona getirerek göğsüne doğru çeker. Hekim hastanın arkasına geçer ve bir eliyle hastanın omuzunu, bir eliyle de üstteki dizi tutarak, kalça ekstansiyona gelecek şekilde, dizi kendine doğru çeker. Ağrı olması sakroiliak eklem patolojisine işaret eder.

b) Spinal mobilite:

AS hastalarında lomber bölgede lomber lordoz azalmış ya da kaybolmuş olabilir bu nedenle lomber bölgenin üç düzlemdeki hareket kısıtlılığı değerlendirilmelidir. Öne fleksiyon *zemin-parmak mesafesi* ölçümü ile değerlendirilebilir. Kadınlarda yer parmak mesafesi 0 cm olmalıdır, erkeklerde ise 10 cm'e kadar normal kabul edilir. Öne fleksiyonu değerlendirmede kullanılan bir diğer test *Dr. Von P.Schober*'in tanımladığı schober testi ve sonrasında yapılan modifikasyonlarıdır. *Klasik schober testinde* ayakta dik duran hastanın L5 spinöz

çıkıntısı ve 10 cm üzeri işaretlenerek, hastadan dizlerini bükmeden öne doğru eğilmesi istenir. Bu hareket sonrası iki mesafe arası tekrardan ölçülür. 15 cm veya üstü normal kabul edilir. 1969 yılında *Macrea ve Wrigt'in* tanımladığı *modifiye schober testi*nde ise hasta ayakta, dik pozisyondayken lumbosakral bileşkenin 10 cm üstü ve 5 cm altı işaretlenerek, hastadan dizlerini bükmeksizin öne doğru eğilmesi istenir ve iki nokta arası mesafe ölçülür. *Moll ve Wright'in* tanımladığı *modifiye schober*'de ise Venüs gamzelerini birleştiren çizginin spinal prosesleri birleştiren çizgi ile kesiştiği noktanın 10 cm üstü ve 5 cm altı işaretlenerek hastadan öne doğru eğilmesi istenir ve iki nokta arasındaki mesafe ölçülür. *BASMI*'de kullanılan metotta ise hasta ayakta dik durur pozisyonda iken (iki ayak arası mesafe yaklaşık 30 cm), iliak krestleri birleştiren çizginin orta noktasının 10 cm üstü ve 5 cm altı işaretlenir. Hasta dizlerini bükmeden öne doğru eğildiğinde iki nokta arası mesafe ölçülür. *ASAS önerilerine göre schober ölçümü*; hasta ayakta dik pozisyonda iken posterior superior ilak çıkıntıları birleştiren çizginin orta noktasının 10 cm üstü işaretlenir ve hastadan öne doğru eğilmesi istendikten sonra aradaki mesafe ölçülür.

AS'de, lomber öne doğru fleksiyon dışında lateral fleksiyonlar da kısıtlanmıştır. Lateral fleksiyondaki kısıtlılık, AS'nin lomber disk hernilerinden ayırırda kullanılabilir. Lateral fleksiyon ölçümü için, hastanın sırtı ve kalçası duvara dayalı, kollar gövdenin yanında, dizler tam ekstansiyonda iken orta parmak ile zemin mesafesi ölçülür. Daha sonra hastadan sırt ve kalçasını duvardan ayırmadan, topuk yerden kalmayacak ve dizler tam ekstansiyonda kalacak şekilde lateral fleksiyon yapması istenir ve aradaki fark ölçülür.

AS hastalarında servikal omurganın etkilenmesi sonucu servikal lordoz düzleşir ve torakal kifozite artar. Servikal omurganın hareketlerindeki kısıtlılıklar, günlük yaşam aktiviteleri, motorlu araç kullanımı gibi faaliyetleri etkilemesi açısından önemlidir. Servikal mobilite; servikal rotasyon, oksiput-duvar, tragus-duvar mesafelerinin ölçümü ile değerlendirilebilir. Servikal rotasyon ölçümü için hasta supin pozisyonda yatar, alın horizontal planda ve baş nötral planda tutulur, ileri kifoz gibi deformitleri olan hastalarda başı nötral planda tutabilmek için yastık, kitap vb. destekler kullanılabilir. Ölçüm gonyometre ya da inklinometre kullanılarak yapılır. Hastadan her iki tarafa doğru yapabileceği kadar rotasyon yapması istenir.

Gonyometrenin yere paralelliği ve hastanın dişleri arasında sıkıştırılan abeslang klavuzluğunda ölçüm yapmak en doğru sonuçların alınmasına yardımcı olur. Bir diğer servikal mobilite göstergesi, oksiput ve tragus- duvar mesafesidir. Ölçüm sırasında hastanın ayakta dik pozisyonda sırtını duvara dayaması, topuklarını mümkün olduğunca duvara yaslaması, ölçüm sırasında çenenin nötral pozisyonda olması ve gözlerin ufuk çizgisine paralel olması gerekir. Ölçümlerin rijit ve 0 dereceden başlayan bir cetvelle yapılması önerilir. ASAS çekirdek önerilerinde spinal mobilite değerlendirmesi için BASMI kullanımını önerilmiştir. BASMI’de kullanılan ölçümler:

- 1) Servikal rotasyon
- 2) Tragus-duvar mesafesi: Servikal mobilite ve artmış kifoza ile ilgili bilgi verir.
- 3) Lateral fleksiyon
- 4) Modifiye Schober
- 5) İntermalleolar mesafe

c) Göğüs ekspansiyonu:

Göğüs kafesi, omurga ve sternumu birleştiren eklemlerde entezit ve inflamasyona bağlı olarak göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma görülebilir. Normal değerler yaş ve cinsiyete bağımlıdır. Göğüs ekspansiyonu ölçümü, hasta ayakta, elleri başının arkasında veya üzerinde iken 4. interkostal aralıktan (erkeklerde yaklaşık meme başı hizası) maksimum ekspiryum ve inspiyumu arasındaki fark ölçülerek yapılır.

d) Entezit:

AS ve diğer SPA’larda majör etkilenimlerden biri olan entezislerin rutin muayenede değerlendirilmesi önemlidir. Klinik pratikte aşil kalkaneus yapışma yeri, plantar fasya kalkaneus yapışma yeri, patellar tendon patella yapışma yeri, iliak krestler, ischial tuberositas ve trochanter majorlar gibi entesis bölgeleri muayene edilmelidir. Entezal değerlendirmede MASES, Berlin, San Francisco, Leeds gibi skorlama sistemleri kullanılabilir.

e) Postür:

Hastalığın ileri evrelerinde deformitelerin yerleşmesi ile beraber AS'ye özgü bir postür ortaya çıkar. Ağrı, inflamasyon ve yer çekiminin etkisiyle boyun fleksiyon postüründe immobilize edilir. Sonuçta servikal lordoz azalır, torakal kifozite artar ve *anterofleksiyon postürü* gelişir. Zaman içerisinde lomber lordozun da düzleşmesi ile vücut ağırlık merkezi öne veya arkaya doğru kayabilir. Vücut ağırlık merkezindeki bu kayma *diz fleksiyonu* ile kompanse edilmeye çalışılır. Hastaların şok absorbe etme yetenekleri azaldığı ve ufku göremeyebildikleri için yürüyüşleri dikkatli şekildedir. AS hastalarında, göğüs ekspansiyonundaki azalma diyafragmatik solunumun artması ile tolere edilir. Abdominal solunumun ön planda olması nedeniyle hastaların karnı bombeleşir ve *futbol topu karın* görüntüsü ortaya çıkar. Kalça eklemine tutulumu ile oluşabilen kalça fleksiyon deformitesi de postürü etkiler. AS'de kalça tutulum derecesini belirlemek için *intermalleolar mesafe* ölçülür. Hasta, sırt üstü yatar pozisyonda muayene masasına uzanır, kifotik hastalarda sırt yastıkla desteklenebilir. Kalça tam ekstansiyondayken, her iki bacak olabildiğince abduksiyon pozisyonuna getirilir ve iki medial malleol arası mesafe ölçülür. AS hastalarında bahsedilen postür değişiklikleri çoğu zaman hastalık başlangıcından 10 yıl sonra çıkar.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları:

SPA teşhisine anlamlı katkı sağlayabileceği düşünülen laboratuvar parametreleri HLA-B27 ve CRP'dir.

CRP yüksekliğinin, AS'li hastaların sadece yarısında saptanması (154, 155), bir diğer inflamatuvar belirteç ESH'nin ise hastalık aktivitesiyle kolerasyonunun net olmaması (155) nedeniyle normal ESH ve CRP değerleri aktif hastalığın varlığını dışlayamaz (154, 156).

HLA-B27, SPA'nın erken teşhisi için faydalı olabilir ancak etnik ve coğrafi dağılıma göre prevalansının etiklenmesi, tanıya olan katkısını sınırlayabilir. AS hastalarında HLA-B27 pozitiflik oranı %90'nın üzerindedir ancak HLA-B27 pozitif bireylerin yaklaşık %2'sinde AS geliştiği bildirilmiştir. Bu nedenle HLA-B27, rutin

istenmesi gereken bir test olarak kabul edilmemektedir. Klinik bulguların radyoloji ile desteklenmediği durumlarda tanıda yardımcı olabileceği düşünülmektedir. HLA-B27 subtiplendirme, beyaz ırk için gerekli değildir ancak, HLA-B27 06 gibi, AS etiyojisi ile ilişkisi bulunmayan subtiplerin hakim olduğu toplumlarda subtiplendirmeye ihtiyaç olabilir (1).

AS tanılı hastalarda, serum IgA seviyelerinin, hafif-orta derecede artmış olduğu ve genellikle akut faz reaktanları ile kolere olduğu bulunmuştur (157). İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak, trombosit sayısında artış ve hafif normokrom normositer anemi görülebilir. Bazı hastalarda, hafif düzeyde alkalen fosfataz ve kreatin kinaz artışları saptansa da bunların klinik önemi bilinmemektedir (16). Hastalık ilişkili renal tutulum ya da medikal tedavilerin yan etkisi gelişmediği sürece böbrek fonksiyonlarında bozukluk beklenmez.

Sinoviyal sıvı özellikleri diğer inflamatuvar artritlerden farklılık göstermez.

2.1.7. Radyolojik Bulgular ve Görüntüleme Yöntemleri:

Görüntüleme SPA'ların tanısı ve klasifikasyonu için çok önemlidir

Sakroiliak eklemlerin görüntülenmesi:

Sakroiliak eklem tutulumu, tüm SPA grubu hastalıklarda görülebilen, tanı için yol gösterici bir bulgudur. AS hastalarının tamamında sakroileit görülür, sakroiliak eklem tutulumu olmaksızın aksiyel tutulum saptanması ise nadiren de olsa bildirilmiştir (158). Başlangıçta unilaterale ve asimetrik tutulum görülebilirse de ilerleyen dönemlerde sıklıkla bilateral ve simetrik sakroileit görülmektedir.

Direk radyografi:

Oturmuş hastalık tablosunda radyografi yeteri kadar sensitiftir ve hastaların %95'inden fazlasında sakroiliak eklemlerde yapısal değişiklikler saptanabilir (1). Aksiyel SPA tanısı konurken anteroposterior (AP) pelvis grafisi ile birlikte torokolomber bileşkeyi içine alan AP ve lateral vertebra grafileri gereklidir.

Sakroiliak eklem, S şeklindedir ve lateralden mediale oblik seyrederek. Bu nedenle standart pozisyonda çekilen AP grafileri, superpozisyona neden olarak, eklem aralığının hatalı değerlendirilmesine sebep olabilirler. Superpozisyonu azaltmak amacıyla 20-30 derece sefalik açıyla, supin pozisyonda çekilen AP radyografileri (Ferguson grafisi) faydalı olabilir.

Direk radyografileri esas olarak kronik dönem yapısal hasarları gösterebilirler, ödem ve diğer inflamasyon bulgularını göstermekte yetersiz kalırlar. Direk radyografide sakroileitin en erken bulgusu, eklem yüzeylerinin keskinliğinde azalma ve bulanıklaşmadır. Daha sonrasında yüzeysel erozyonlar ve subkondral skleroz gelişir. Bu erozyonlar, eklem kırıkdağının diğer kısımlara göre daha ince olması sebebiyle ilk olarak, iliak kanatta görülür. Zamanla erozyonların ilerlemesine bağlı eklem aralığında yalancı bir genişleme görülür. İlerleyen dönemde düzensiz kemik köprüler oluşur ve sonunda tam bir ankiloz gelişir. Sakroileit, modifiye New York kriterlerine göre evrelendirilebilir (Tablo 2.3).

Direk radyografinin, yaygın, ucuz, basit ve çabuk ulaşılabilir olması avantajıyken, radyasyon içermesi ve erken evre lezyonlar, kemik ödemi ve inflamatuvar diğer lezyonları göstermede yetersiz kalması dezavantajıdır.

Tablo 2. 3: Modifiye New York Sakroileit Radyolojik Evrelemesi

Evre	Bulgu
O (Normal)	Değişiklik yok, eklem aralığı normal ve eklemler net olarak seçilebilir.
1 (Şüpheli)	Şüpheli değişiklikler, hekim grade ikide sayılan değişikliklerin varlığı konusunda kararsızdır.
2 (Minimal)	Eklem yüzeyleri net seçilemez, eklem bulanıklaşmıştır, küçük erozyonlar ve hafif subkondral skleroz artışı vardır. Eklem aralığında hafif daralma görülebilir.
3 (Orta)	Eklemin her iki yüzünde belirgin skleroz artışı ve daha büyük erozyonlar, eklem aralığında belirgin daralma ve yer yer kemik köprüleşmeler vardır
4 (İleri)	Ankiloz

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

Sakroiliak eklemleri değerlendirmede MRG çok kullanışlı bir görüntüleme yöntemidir. Eklem kıkırdağı, eklem sinoviyal kısmı, ligamentöz kısmı, eklem kapsülü, entez bölgeleri, kemik iliği çok iyi bir şekilde değerlendirilebilir.

İyonize radyasyon içermez. T1 sekanslarda anatomik yapılar daha iyi değerlendirilirken, T2 ve short-tau inversiyon (STIR) gibi suya duyarlı sekanslarda ise inflamatuvar lezyonlar daha iyi değerlendirilir. Gadolinium gibi kontrast madde sonrasında alınan T1 ağırlıklı sekanslarda saptanan kontrast madde tutulumu osteit, sinovit, entezit gibi aktif inflamatuvar lezyonların değerlendirilmesinde yol göstericidir. Skleroz, erozyolar, yağlı dejenerasyon gibi yapısal hasarla ilişkili lezyonlar da T1 ağırlıklı sekanslarda değerlendirilebilir. Tüm bu lezyonlar, SPA kliniği ile ilişkili olarak ortaya çıkabilmesine rağmen sadece kemik iliği ödemi/osteit aktif sakroileit tanısı için gerekli bulgu olarak belirlenmiştir (159).

Osteit: MRG, sakroileiti göstermede konvansiyonel radyografi ve bilgisayarlı tomografiye (BT) göre daha duyarlı ve özgün bulunmuştur (160). ASAS, osteiti; STIR sekanslarda hiperintens, T1 sekanslı görüntülerde ise hipointens lezyonlar olarak tanımlamıştır. Sinyal intensitesi kan damarları ya da serebrospinal sıvı ile benzerdir. T1 ağırlıklı, yağ baskılı sekanslarda kontrastla güçlenen hiperintens sinyal yine artmış vaskülarizasyon yani osteit lehine değerlendirilir. Sakral interforaminal bölgedeki kemik iliği, normal kemik iliği sinyali olarak referans alınır. Kemik iliği ödemi tipik olarak periartiküler subkondral kemikte lokalizedir.

Sinovit: STIR sekansı fizyolojik intraartiküler sıvı ile sinovit ayırımı yapamaz. Sinovit, en iyi T1 ağırlıklı yağ baskılı sekanslarda, kontrast tutan hiperintens lezyonlar olarak ayırt edilir. Kemik iliği ödemi olmaksızın sadece sinovit saptanması nadir bir durumdur ve sakroileit tanısı için yeterli değildir.

Entezit: Retroartiküler aralıktaki intraossöz ligamentler de dahil olmak üzere ligamanlar veya tendonların kemiğe yapışma yerlerinde, STIR ya da kontrastlı T1 ağırlıklı, yağ baskılı sekanslarda hiperintens sinyaller olarak görüntülenir. Bu sinyaller bazen kemik iliği ya da yumuşak dokuya doğru uzanabilir.

Kapsülit: Kapsülit MRG’de sinovite benzer sinyal karakteristiğine sahiptir. Bu değişiklikler genellikle anterior ve posterior kapsülü kapsar. Ancak zamanla entezite bağı olarak, anterior kapsülün iliak ve sakral kemiklerin periostuna doğru ilerlemesi, kapsülitin lateral ve medial periosta doğru yayılımı ile sonuçlanabilir.

Yapısal Lezyonlar: T1 ağırlıklı sekanslar skleroz, yağlı dejenerasyon, erozyon veya ankiloz gibi yapısal lezyonları saptamak için genellikle yeterlidir. T1 ağırlıklı yağ baskılı sekanslar veya T2 gradient echo sekansları sakroiliak eklem kartilajını görüntülemek ve dolayısıyla erozyonları saptamak için daha iyi olabilir. Yapısal lezyonlar subkondral skleroz, erozyonlar, yağlı dejenerasyonlar, kemik köprüleri ve ankilozdur. **Subkondral skleroz** tüm sekanslarda (T1, STIR, T1 post-Gd) hipotens, kontrast tutmayan lezyonlardır. SPA ilişkili subkondral skleroz, sağlıklı erişkinlerde görülebilen periartiküler fizyolojik skleroz alanlarından farklı olarak, sakroiliak eklem aralığından itibaren en azından 5 mm kalınlığında olmalıdır. **Erozyonlar** T1 ağırlıklı sekanslarda düşük sinyal yoğunluklu, aktif ise STIR sekanslarda yüksek sinyalli lezyonlar olarak görülürler. T2 ağırlıklı gradient echo ve T1 FS sekanslar kıkırdaki daha iyi görüntüledikleri için erozyonların saptanmasında daha faydalı olabilirler. Erozyonlar, eklemün tüm kıkırdak yapısı boyunca oluşabilir. Başlangıçta sınırlı alanlar etiklense de, ilerleyen dönemde tüm kıkırdak yapının etkilenmesi, sakroiliak eklemün yalancı genişlemesine neden olur. **Periartriküler yağlı dejenerasyon** MRG’de karakteristik olarak T1 ağırlıklı imajlarda yüksek sinyal intensiteli lezyonlar olarak görünür. Genellikle periartiküler kemik iliği alanlarında inflamasyona bağı olarak yağ asitlerinin esterleşmesi sonucu oluşan lezyonlardır. Nonspesifik bir bulgudur ancak SPA’da geçmiş inflamasyon bulgusu olabilir. **Kemik köprüler ve ankiloz** tüm MRG sekanslarında düşük sinyal özelliğı gösteren lezyonlar olup bazen T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görünümlü yağlı dejenerasyonlar ile çevrelenmiş olarak görülebirlirler. Kemik köprülerin artışı eklem aralığının bulanık-silik görüntüsüne neden olur. AS’de görülen sakroiliak eklem MRG bulguları Tablo 2.4’te özetlenmiştir.

Tablo 2. 4: Sakroiliak Eklem MRG bulguları

Aktif inflamatuvar lezyonlar	Kronik inflamatuvar lezyonlar/yapısal hasar
Kemik iliği ödemi(osteit)	Subkondral skeroz
Sinovit	Erozyonlar
Kapsülit	Yağ depolanması-infiltrasyonu
Entezit	Kemik köprüler-Ankiloz

MRG'de, SPA'nın sakroiliak eklem tutulumuna benzer aktif inflamatuvar lezyon görüntüsüne neden olabilen diğer durumlarla *ayırıcı tanı* önemlidir. SPA'daki inflamasyon genellikle sakroiliak kemik ve eklem ile sınırlıdır, buna karşın *septik artrite* bağlı olan inflamasyon anatomik sınırları aşar ve yumuşak dokuya doğru dahi yayılabilir. Tipik olarak sakral kemikte görülen *yetmezlik kırığına* ya da nadiren de olsa *osteosarkom gibi tümörlere* sekonder gelişen lezyonlar, aktif kemik iliği ödemi/osteit ile karıştırılabilir. Daha sıklıkta ileri yaşlarda görülen *sakroiliak eklem osteoartritinde* nadiren de olsa küçük kemik iliği ödemi alanları saptanabilir. İliak yüz eklem kırırdağının daha ince olması sebebiyle, dejeneratif süreçlerde eklem en fazla bu yüzü etkilenir. *Osteitis condensans ilei*, radyografi ve MRG'de saptanan, bilateral sakroiliak eklem, iliak yüzlerde, üçgen şekilli subkondral skeroz artışı şeklinde tipik görüntüye neden olan ve daha sıklıkta hamilelik sonrası kadınlarda görülen, çoğunlukla asemptomatik seyreden bir patolojidir. Kan damarları ile çevrili ligamentler, STIR sekanslarda yalnızlıkla aktif inflamasyon alanları olarak değerlendirilebilirler. *Koal etkisi* olarak adlandırılan bu teknik artefaklar, semikoronel kesitlerde, en sık olarak sakral kemikte, bazen de iliak kemikte ve çevre yumuşak dokuda görülebilir.

Omurganın Görüntülenmesi:

Spinal kolon tutulumu genellikle lumbosakral veya torakolumbal bileşkeden başlar ve zamanla tüm spinal kolona yayılır. Kadınlarda spinal tutulum servikal bölgeden başlayabilir ve spinal tutulumun şiddeti erkeklerde daha ağırdır (161).

Spinal tutulum geç dönem bulgusu olduğundan SPA ve AS sınıflandırma kriterleri içinde yer almaz. En sıklıkla torakolomber bölgede olmak üzere, %3-5 hastada, sakroiliak eklem tutulumu olmaksızın spinal tutulum görülebilir (162).

SPA grubu hastalıklarda spinal tutulum bölgeleri; diskovertebral bileşkeler, faset eklemler, posterior spinal ligamanlar, kostovertebral eklemler, atlantoaksiyal eklemler olarak sayılabilir. Spinal kolon tutulumunu belirlemek için ilk tercih edilen yöntem direk radyografilerdir (163). Rutin tanısal araştırmada torakolomber bölgeyi de içeren AP ve lateral lomber grafiler sıklıkla yeterli olmaktadır (164).

Hastalığın en erken bulgusu, intervertebral disk, anterior longitudinal ligament ve vertebra anterior köşelerinin birleşim yerindeki entezit ve osteitir (165). Anulusun fibrozisin, anterior vertebral endplate yapışma yerinde gelişen fokal skleroz **parlak köşe (shiny corner)** olarak, erozyon ise **Romanus lezyonu** olarak adlandırılır ve bu lezyonlar erken evre AS'nin karakteristik bulgularıdır (166). Romanus lezyonları MRG'de T1 ağırlıklı kesitlerde düşük sinyal yoğunluklu, T2 ağırlıklı ve T1 kontrastlı görüntülemelerde yüksek sinyal yoğunluklu görüntüler olarak karşımıza çıkabilir. İyileşen ve akut inflamasyonu olmayan lezyonlarda da, sklerozdan ziyade yağlı dejenerasyon gelişimi için T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünüm saptanabilir (167). Vertebraların anterosuperior, anteroinferior köşelerindeki erozyonlar ya da normal vertebral konkavitesindeki yeni kemik yapımı, vertebraların anterior sınırında, lomber bölgede daha belirgin olmak üzere **kareleşmeye** neden olur (168).

AS'de spinal tutulumun en karakteristik göstergesi anulus fibrozis dış liflerinin ossifikasyonu sonucu oluşan sindezmozitlerdir. AS ve İBH ilişkili SPA'da genellikle marjinal (vertebra köşelerinden başlayan), dikey seyirli, ince, simetrik sindezmozitler görülür. Sindezmozitlerin ilerleyici büyümesi sonucu tüm omurga, sindezmozitler aracılığı ile birbirine bağlanarak **bambu omurga** görünümünü oluşturur. AS'ye bağlı oluşan sindezmozitlerin, spinal - paraspinal kaynaklı osteofit etiyolojileri ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Dejeneratif omurgada görülen osteofitler diskovertebral bileşkeden birkaç milimetre uzaklıkta, tipik olarak trianguler formdadırlar ve yatay seyirlidirler. DISH'te, kemik formasyonu anulus

fibrozisten kaynaklanmaz, anterior longitudinal ligamentte akar tarzda kaba ve kalın ossifikasyon, spesifik '*flowing wax*' görünümüne sebep olur. DISH, genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar ve en sık torakal bölgeyi etkiler. DISH'te sakroileit olmaz ve intervertebral disk aralıkları ve faset eklemler korunmuştur. Psöriatik artrit ve reaktif artritte görülen paravertebral ossifikasyonlar ise AS'de görülen sindezmozitlerden farklı olarak daha kalın, nonmarjinal yerleşimlidir.

AS seyrinde faset (zigoapofizyal) eklem tutulumu erken dönemde başlar ancak direk radyografilerle saptamak zor olabilir. Direk radyografide, en iyi servikal faset eklemler değerlendirilir. Faset eklemlerdeki erozyonlar, subkondral skleroz erken dönemde, eklem aralığında daralma, ankiloz ve eklem kapsülünün ossifikasyonu geç dönemde beklenen bulgulardır. Faset eklem kapsülü ve supraspinöz-interspinöz ligamentlerin ossifikasyonu, anteroposterior grafilerde spesifik *tren rayı* görünümüne neden olur. *Andersson lezyonu*, 1937 yılında Andersson tarafından tanımlanan, intervertebral disk aralığı ve komşu vertebranın inflamasyonu anlamına gelen, sınırlı spinal lezyondur. Terminolojide bu lezyonlar için spondilodiskit, diskit, steril diskit, psödoartroz, stres fraktürü gibi çeşitli adlandırmalar kullanılmıştır. Bu lezyonlar en iyi MRG ile değerlendirilir. Akut dönemde kemi iliği ödemi, geç dönemde skleroz, yağlı dejenerasyon ve kronik inflamasyon sonucu olarak difüz endplate düzensizliği görülür. Radyografik olarak belirgin bir bulgu vermese de vertebral endplate düzensizliği ile berebaber, vertebra korpusunda sklerozla çevrelenmiş radyolusen bir alan şeklinde görülebilir. Vertebral endplate erozyonları, hastalığın ilerleyen dönemlerinde ya da ankiloz omurgadaki kırığı takiben psödoartroza bağlı oluşabilir.

AS'de nedeni tam olarak bilinmesede kronik inflamasyon, lokal sitokin salınımı ve immobilizasyona bağlı olarak spinal osteopeni ya da osteoporoz gelişebilir (169). Değişen biyomekanik de etkisiyle omurganın şok absorbe etme kapasitesinin azalması ve spinal osteoporoz, vertebral fraktür açısından önemli risk faktörüdür (170). Osteoporozla bağlı çökme kırığı ve bikonkav - balık vertebra görünümü ortaya çıkabilir. Çökme kırıklarının yanında makaslama, ayrılma kırıkları da görülebilir. Çökme kırıklarına bağlı ciddi nörolojik defisit beklenmezken ayrılma kırıkları, parapleji gibi ciddi nörolojik defisitlerle sonuçlanabilir. Nadir de olsa ciddi nörolojik defisit hatta ölümlerle sonuçlanabilecek diğer bir durum odontoid

fraktürlerdir. Dolayısıyla açıklanamayan ani başlangıçlı şiddetli ağrılarda vertebral fraktürler akla gelmelidir. Tablo 2.5’te AS seyrinde görülebilecek radyolojik bulgular özetlenmiştir.

Tablo 2. 5 : Ankilozan spondilit seyrinde omurgada görülebilecek radyolojik bulgular

Sakroileit	Spondilodiskit (Anderson Lezyonu)
Vertebral kareleşme	Vertebral osteopeni ve fraktür
Spondilitis anterior	Sindezmofitler
Marjinal vertebral skeroz (shiny corner=parlak köşe)	Bambu omurga görünümü
Faset eklem kapsülü ve spinal ligament ossifikasyonu	Tren rayı görünümü
İntervertebral disk kalsifikasyonu	Kompresyon fraktürü (balık vertebra)

ASAS önerilerine göre; sakroiliak eklem inflamatuvar lezyonları ve normal anatomik yapıyı iyi görüntülemek için MRG protokolü; T1 ağırlıklı “turbo spin-echo (TSE)”, T2 ağırlıklı “gradient echo” ve STIR sekanslarını (3-4 mm kalınlıkta en az 10-12 kesit) içermelidir. Yapısal hasarı değerlendirmede T1A sekansı, sinovit dışında akut inflamatuvar lezyonları değerlendirmede ise STIR sekansı yeterlidir. Ancak STIR sekansı ile sinovit ve eklem sıvısı ayırt edilemez, sinoviti saptamak için kontrast verilmesi gerekebilir (171).

Pozitif sakroiliak eklem MRG ASAS/OMERACT tanımlaması:

Tek bir kesitte sadece bir sinyal, yani kemik iliği ödemi varsa bunun iki ardışık kesitte olması ve / veya tek bir kesitte birden fazla kemik iliği ödemi mevcut ise bir kesit de yeterli olabilir. Ancak kemik iliği ödemi olmadan tek başına sinovit, entezit veya kapsülit bulguları sakroileit tanısı için yeterli değildir (171).

Pozitif omurga MRG ASAS/OMERACT tanımlaması:

İnflamasyon tanımı için omurgada üç veya daha fazla yerde spondilit varlığının olması gereklidir (171).

Periferik Eklemlerin Görüntülenmesi:

AS seyrinde periferik eklemlerin etkilenmesi bazı farklılıklar olmasıyla beraber RA ile benzerdir. RA'da, benzer şekilde eklem aralığında daralma ve subkondral skleroz görülür. RA'dan farklı olarak periartiküler osteoporoz sık rastlanan bir bulgu değildir. Periostite bağlı periartiküler kemik yüzeylerde düzensizlik ve sakallaşma şeklinde periost reaksiyonu görülebilir. AS ve SPA'da kemiksel ankiloz görülürken, RA için fibröz ankiloz daha karakteristik bir bulgudur (172, 173). Kalça, AS'de en sık tutulan eklemlerden biridir ve bilateral etkilenim siktir. Eklem aralığında konsantrik daralma ile femur boynunda osteofitler karakteristik bulgulardır, subkondral kistler ve ileri dönemde de kemik ankiloz görülebilir. Omuz ekleminde konsantrik eklem aralığında daralma ve özellikle humerus superolateralinde eroziv değişiklikler görülebilir. Humerus başı lateral kenarının tamamen erozyona uğramasıyla balta omuz işareti- hatchet sign görülür (174). AS'de periferik eklemlerdeki destrüktif değişiklikler radyografilerle tespit ve takip edilebilirse de, erken inflamatuvar lezyonların gösterilmesinde ultrasonografi ve MRG tercih edilebilir (175).

Entezitlerin görüntülenmesi:

Entez bölgelerinde inflamasyon, buna bağlı tendon yapışma yerlerinde osteopeni, komşu kemikte erozyon, skleroz ve yeni kemik oluşumu AS ve SPA için tipik bulgudur. Klinik olarak SPA şüphesi olan bir hastada radyolojik entezit bulgularının araştırılması tanı için faydalı olabilir. Entezit görüntüleme için ilk olarak konvansiyonel grafiler, onların normal olduğu durumlarda ise Doppler USG veya MRG tercih edilebilir. Doppler ultrasonografi ile entezislerde vaskülopatinin tespiti, SPA'lar için tipik ve erken tanıya yardımcı bir bulgudur (176). MRG'de entez bölgesinde diffüz kemik ödemi, çevre yumuşak doku ödemi ve gadolinyum gibi kontrast madde enjeksiyonu sonrası çevre tendon ve bursada kontrast tutulumu

saptanır (176). Yaygın entez tutulumu düşünülüyorsa kemik sintigrafisinden faydalanılabilir (164).

Bilgisayarlı Tomografi:

Sakroliak eklem görüntülemesinde farklı seviyelerden kesit alınabilmesine olanak tanır. Bu sayede süperpozisyonu engelleyerek direk radyografilere göre daha ayrıntılı görüntüleme imkanı sağlar (177). Yapısal kemik lezyonlarını belirlemede oldukça etkili bir tekniktir. Yapısal hasarı göstermede MRG'ye üstün bulunsa da inflamasyon ve ödemi değerlendirmede yetersizdir (178).

Kemik Sintigrafisi:

İnflamatuvar bel ağrısı olan bir hastada sakroileit tanısı için konvansiyonel radyografilere sonra ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemi MRG'dir. MRG'ye ulaşamadığı durumda inflamasyon ve kemik iliği ödemi gösterebilmek açısından kemik sintigrafisi tercih edilebilir. Bu teknik, intravenöz 99mTc-metilen difosfonatın artmış kan akımı ve kemik döngüsü olan bölgelerde yoğunlaşması prensibine dayanır. Bu durumun romatizmal inflamasyona spesifik olmadığı, enfeksiyon ya da malignite gibi diğer kan akımını ya da kemik döngüsünü arttıran sebeplerin varlığı unutulmamalıdır (179). Kemik sintigrafisi, radyasyon riskinin yüksek olması, bulguların spesifik olmaması ve sakroliak eklem bölgesinde normalde de var olan yüksek kemik döngüsü ve yoğun vaskülarizasyonun değerlendirmeyi zorlaştırması gibi sebeplerden ötürü pek tercih edilmemektedir (179).

2.1.8. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

AS tanısı temel olarak klinik bulgularla konulur. Hastalık, psöriasis, kronik İBH gibi bir nedene sekonder ortaya çıkabileceği gibi idiyopatik olarak da ortaya çıkabilir. AS sınıflaması için ilk ortaya atılan kriterler 1961 yılında *Roma kriterleridir* (Tablo 2.6). 1966 yılında *New York kriterleri* tanımlanmıştır (Tablo 2.7). Bu iki kriterin duyarlılık ve özgünlüğünün düşük olması, kriterlerin modifikasyonuna

neden olmuştur ve 1984 yılında *Modifiye New York kriterleri* tanımlanmıştır (Tablo 2.8).

Tablo 2. 6: ROMA KRİTERLERİ 1961

<ol style="list-style-type: none">1. 3 aydan uzun süredir devam eden ve istirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve sertlik mevcudiyeti2. Torakal bölgede ağrı ve sertlik3. Lomber omurga hareketlerinde kısıtlılık4. Göğüs ekspansiyonunda azalma5. İristis öyküsü ya da sekelinin varlığı6. Röntgenografik olarak bilateral, AS'ye özgü sakroiliak eklem değişikliklerinin olması ve bilateral osteoartritin ekarte edilmesi
Kesin AS tanısı için: <ol style="list-style-type: none">1. Grade 3-4 bilateral sakroileit ve en az bir klinik kriter2. En az 4 klinik kriter

Tablo 2. 7: NEW YORK KRİTERLERİ 1966

<ol style="list-style-type: none">1. Lomber omurganın 3 planda hareketlerinin kısıtlanması2. Dorsolomber bileşke veya lomber omurgada ağrı veya ağrı öyküsü3. Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm ve altında olması
Radyografinin evrenmesi: 0:normal 1:şüpheli 2:minimal 3:orta 4:ankiloz
Kesin AS: <ol style="list-style-type: none">1. Grade 3-4 bilateral sakroileit ve en az 1 klinik kriter2. Grade 3-4 unilateral sakroileit veya grade 2 bilateral sakroileit ve ilk klinik kriter veya ikinci ve üçüncü klinik kriter
Olası AS: <p>Grade 3-4 sakroileit ve klinik kriter olmaması halinde</p>

Tablo 2. 8: MODİFİYE NEW YORK KRİTERLERİ 1984

<p>1. En az 3 aydır devam eden egzersizle düzelen, istirahatle düzelmeyen bel ağrısı</p> <p>2. Lomber omurganın sagittal ve frontal plandaki hareketlerinde kısıtlılık</p> <p>3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre normal değerlerden az olması</p> <p>4a. Bilateral grade 2-4 sakroileit</p> <p>4b. Unilateral grade 3-4 sakroileit</p>
<p>Kesin AS:</p> <p>Unilateral grade 3-4 veya bilateral grade 2-4 sakroileit ve herhangi bir klinik kriter</p> <p>Olası AS:</p> <p>3 klinik kriter varlığı veya radyolojik kriterlerin klinik kriterler olmaksızın varlığı</p>

AS ve SPA sınıflandırma kriterlerinin en önemli ortak paydaları inflamatuvar bel ağrısı ve radyolojik olarak saptanabilen sakroileitin varlığıdır. Ancak tanımlanan sınıflandırma kriterlerinin, lomber omurgada hareket kısıtlılığı, göğüs ekspansiyonunda azalma gibi daha çok ileri hastalıkta saptanan özellikleri içermesi nedeniyle AS'nin klinik tanısında gecikmeler olduğu saptanmıştır. Hastaların erken dönemde tanı ve tedavilerinin sağlanabilmesi için ASAS tarafından *erken axial spondiloartrit sınıflama kriterleri* yayınlanmıştır (Tablo 2.9).

Tablo 2. 9: ASAS ERKEN AKSİYAL SPONDİLOARTRİT SINIFLAMA KRİTERLERİ

Görüntülemelerde sakroileit ve ≥ 1 SPA bulgusu	<u>SPA bulguları</u>	HLA B27 pozitifliği ve ≥ 2 SPA bulgusu
Görüntülemelerde sakroileit: <ul style="list-style-type: none">• MRG’da aktif inflamasyon SPA ilişkili sakroileit için oldukça fazla fikir vericidir.• Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroileit	1. İnflamatuvar bel ağrısı 2.artrit 3. entezit 4.daktilit 5.üveit 6.psöriazis 7.Chron/kolit 8.SPA için aile öyküsü 9.HLA B27 pozitifliği 10. NSAİİ’ye iyi cevap 11.artmış CRP	

2.1.9. Ayırıcı Tanı

AS’de doğru ve erken tanı yanlış, gereksiz tedavilerin önlenmesi, gecikmiş tanımlara bağlı deformite ve disabilitenin önlenmesi açısından çok önemlidir. Semptomların önemszenmemesi, radyolojik bulguların geç dönemde ortaya çıkması ya da mekanik ve diğer nedenler ile ayırıcı tanının yapılamaması, tanıda 5 hatta 10 yıl gibi uzun süreli gecikmelere neden olabilmektedir. Ayırıcı tanıda zorluk yaşanan

grup, klinik bulguları uyumlu olmakla birlikte entezit, periferik artrit gibi bulguları ön planda olan juvenil ve kadın hasta grubunda HLA-B27 yönlendirici olabilir. Omurga ağrısı ve tutukluluk yapabilen DISH, AS ile karışabilir ancak hastalığın daha ileri yaşta ortaya çıkması, asimetrik, büyük, horizontal seyirli sindezmofitlerin varlığı ve sakroileit saptanmaması ile ayırıcı tanı yapılabilir. AS klinik ve görüntülemesinde saptanan bulgularla ayırıcı tanıya giren hastalıklar Tablo 2.10’da listelenmiştir.

Tablo 2. 10: Ankilozan Spondilit ayırıcı tanısı

<u>Sakroileit</u>		<u>Entezopati</u>	<u>Vertebral Hiperostoz</u>
1.Romatizmal <ul style="list-style-type: none"> ➤ Reiter Sendromu ➤ Psöriatik artrit ➤ İnflamatuvar Barsak Hastalığı ➤ SAPHO sendromu ➤ İntestinal bypass artrit ➤ Behçet Hastalığı ➤ FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi) 	2.Enfeksiyöz <ul style="list-style-type: none"> ➤ Pyojenik enfeksiyonlar ➤ Tüberküloz ➤ Bruselloz ➤ Whipple hastalığı 3.Diğer nedenler <ul style="list-style-type: none"> ➤ Hiperparatroidi ➤ Parapleji ➤ Sarkoidoz ➤ Malignite 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gut ➤ SAPHO sendromu ➤ Travmatik ➤ Osteoartrit ➤ DISH ➤ BCG ile indüklenen ➤ Hipoparatroidi ➤ Hiperparatroidi ➤ X’e bağlı hiposfosfatemi ➤ Retinoid tedavisi ➤ POEMS sendrom 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ DISH ➤ Okronozis ➤ SAPHO sendromu ➤ Retinoid tedavisi <u>Diğer Değişiklikler</u> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dejeneratif eklem hastalıkları ➤ Osteitis kondensans ilei ➤ Kondrokalsinozis ➤ Gut

2.1.10. Değerlendirme ve Monitörizasyon

AS tanılı hastalar, ilerleyici kısıtlılık ve deformite gelişimi açısından rutin fizik muayene ve belirli fonksiyonel ölçümler ile takip edilmelidirler. Klinik pratikte tedavi hedeflerinin belirlenmesi, tedaviye yanıt, alevlenme ve remisyon durumunun belirlenmesinde çeşitli ölçütler ve parametreler kullanılmaktadır.

WHO/ILAR/OMERACT inisiyatifi ile AS'de ölçme ve değerlendirme için ASAS, çekirdek set önermiştir (180) (Tablo 2.11).

Tablo 2. 11: ASAS Çekirdek Setleri

1. Fiziksel Fonskiyon: BASFI veya Dougados Functional Index (DFİ)
2.Ağrı: AS'ye bağlı VAS/NRS omurga gece ağrısı, geçen hafta ve VAS/NRS omurga ağrısı, geçen hafta
3.Spinal mobilite: Göğüs ekspansiyonu Modifiye Schober Oksiput-duvar mesafesi Servikal rotasyon Lateral Fleksiyon BASMI
4.Hasta global değerlendirmesi: VAS/NRS geçen hafta
5. Sabah tutukluğu: süresi, omurgada, geçen hafta
6.Yorgunluk: VAS-NRS geçen hafta
7.Periferik eklem ve entezit: Şiş eklem sayısı (44) Entezit skorlaması (MASES, Berlin, San Francisco, Leeds)
8.Akut faz reaktanları: ESR+ CRP
9.Omurga radyografileri: AP ve lateral lomber omurga Lateral Servikal Omurga (Modifiye stoke ankilozan spondilit spinal skoru- mSASSS) Pelvis (Sakroiliak eklem ve kalçaları içine alacak)
10.Kalça radyografileri

Hastalık aktivitesini belirlemede; hastanın bildirdiği inflamatuvar semptomlar, akut faz reaktanları (ESH, CRP), BASDAİ ve Ankylosing Spondylitis hastalık aktivite skoru (ASDAS) gibi doğrulanmış bileşik ölçütler kullanılmaktadır. Hastaların fonksiyonel durumunun belirlenmesinde BASFI, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve parsiyel remisyonun belirlenmesinde ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 ve ASAS remisyon/parsiyel remisyon kriterleri kullanılabilir. Tragus duvar

mesafesi, lateral fleksiyon, modifiye schober, servikal rotasyon, intermalleolar mesafe gibi ölçümlerini içeren BASMI ile hastaların kantitatif monitorizasyonu yapılabilir (Tablo 2.12). Yaşam kalitesi, Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) ile değerlendirilebilir.

Tablo 2. 12: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI)

	Hafif	Orta	Ağır
Lateral fleksiyonlar	> 10 cm	5-10 cm	< 10 cm
Tragus-duvar mesafesi	< 15	15-30 cm	> 30 cm
Modifiye Schober	< 4 cm	2-4 cm	< 2
Maksimal intermalleolar mesafe	> 100	70-100	< 70
Servikal rotasyonlar	> 70	20-70	< 20

2.1.11. Hastalık Seyri ve Prognoz

AS alevlenme ve spontan remisyonlarla seyreden, genellikle genç başlangıç yaşına sahip, kronik inflamatuvar bir rahatsızlıktır. Erken tanı, tedavi ve hasta eğitimi prognozu etkileyen faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda total hastalık yükü RA'ya benzer bulunmuştur (181). AS hastalarının uzun dönem sonuçlarının değerlendirilebilmesi için yaygın olarak kabul edilmiş değişken seti henüz belirlenememiştir. Sürekli ağrı, yüksek hastalık aktivitesi, hastalığın; kalça tutulumu, periferik artrit, entezit, üveit ve kardiyak tutulum gibi manifestasyonları, spinal

mobilitedeki kısıtlılık, fonksiyon kaybı, kırıklara neden olan osteoporoz varlığı, radyolojik hasar ve amiloidoz gelişimi aday değişkenler arasında yer almaktadır (182). Yapılan çalışmalar, ciddi tutulumu olan hastalarda, fonksiyon kaybı ve hastalık ilişkili hasarın özellikle ilk 10 yılda geliştiğini ortaya koymaktadır (183). Hastalık seyrini kötü yönde etkileyen faktörler; yüksek ESH, NSAİİ yanıtının iyi olmaması, lomber omurgada kısıtlılık, daktilit, oligoartrit ve hastalığın juvenil başlangıçlı olmasıdır (184). AS'li hastalarda işi bırakma veya iş engelliliği normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Norveç'te, erişkin başlangıçlı 100 primer AS hastası üzerinde yapılan çalışmada ortalama 16 yıl hastalık süresinin sonunda hastaların sadece %51,5'inin tam zamanlı çalışmaya devam ettiği bulunmuştur (183). İşten ayrılmanın ise, 5,6 yıl ortalama hastalık süresi sonrası olduğu ve kadın cinsiyet, düşük eğitim düzeyi, akut anteior üveit, bambu vertebra gelişimi, komorbid hastalık varlığının işi bırakma süresi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (183). Yapılan çalışmalar AS'de hastalık aktivitesine bağlı mortalitenin artmış olduğunu göstermektedir. Artmış mortalite hastalık süresi ve inflamasyon ile ilişkili bulunmuştur (185).

2.1.12. Tedavi

AS genellikle erken tanı ve tedavi ile iyi seyirli, mortalitesi düşük bir hastalıktır. Günümüzde hastalığı tamamen ortadan kadiracak bir tedavi modalitesi bulunmamakla birlikte, hastalığın semptom ve bulgularını kontrol altında tutmaya yardımcı, radyolojik hasarı önlemeyi veya yavaşlatmayı amaçlayan farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi seçenekleri mevcuttur.

Tedavide en iyi sonuçlar, nonfarmakolojik ve farmakolojik modalitelerin kombine edildiği, hasta katılımının sağlandığı multidisipliner tedavi yaklaşımı ile elde edilir (186). Kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, nörolojik sorunlar gibi risklerin farkında olunmalı, psöriazis, üveit, İBH gibi eklem dışı bulgular, ilgili uzmanlarla işbirliği içinde tedavi edilmelidir.

AS'de ağrı, sabah tutukluğu, yorgunluk gibi semptom ve bulgular, spinal mobilite, aktivite ve katılım, üretkenlik gibi fonksiyonlar; aksiyal iskelet, periferik eklem ve entezlerdeki yapısal hasarlar, yaşam kalitesi ve ücretli iş, hastalık izni,

devam ve devamsızlık, emeklilik gibi sosyoekonomik faktörler tedavilerin amacı ve sonucu olarak değerlendirilmelidir.

Tedavi hedefleri:

1. Ağrı ve tutukluğun farmakolojik tedavisi
2. Eklem hareketliliğinin korunması
3. Deformitelerin engellenmesi
4. Günlük yaşamın, engellilik durumu olmaksızın sürdürülmesinin sağlanması
5. Eklemle ilgili komplikasyonların ve sistemik komplikasyonların tedavisi
6. Hastalığın gelişimi ve tedavisi konusunda hastanın eğitilmesi ve tedaviye aktif katılımının sağlanması (1, 16).

Tedaviler; hastalığın aksiyal, periferik veya ekstraartiküler manifestasyonları, hastanın psikososyal faktörleri, komorbiditeleri göz önünde bulundurularak, kontrol aralıkları; hasta tarafından bildirilen semptomların şiddeti, klinik bulgular, laboratuvar testleri ve görüntülemeler baz alınarak kişiye özgü belirlenmelidir (186). Tedaviler, öncesinden belirlenen tedavi hedefleri doğrultusunda sürdürülmelidir.

AS hastalarında tedavi yaklaşımları nonfarmakolojik ve farmakolojik modaliteler olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

Nonfarmakolojik Tedavi

Hasta eğitimi:

Hasta ve ailesinin, hastalığın doğal seyri, uygulanacak tedaviler, hastalığın sosyoekonomik sonuçları, hastalıkla baş etme yöntemleri konusunda bilgilendirilmesi gerekir. Nonfarmakolojik tedaviler dahil düzenli tedavi ve takibin öneminin anlatılması, sigaranın bırakılması ve düzenli egzersiz yapılmasının önemi vurgulanmalıdır. Hasta eğitim programlarıyla, hastalarda davranış değişiklikleri

oluşturulabilmekte, hastaların egzersiz uyumları arttırılabilmekte, egzersiz uyumları ve hastalığın psikososyal yüküne karşı mücadele azminde artış ve başta ağrı olmak üzere bazı semptomlarda azalma sağlanabilmektedir (187-190).

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon:

Farmakolojik tedavilerdeki gelişmelere rağmen fizik tedavi ve rehabilitasyon, AS yönetiminin önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir. Klinik çalışmalarda, çeşitli egzersiz ve fizik tedavi programlarının etkinliği araştırılmıştır. Ev egzersiz programlarının semptomları iyileştirdiği, mobilite ve fonksiyonlarda düzelme sağladığı, genel yaşam kalitesinde artma sağladığı (191, 192), fizyoterapist gözetiminde yapılan rehabilitasyon programlarıyla postürde düzelme sağlandığı, mobilite, fonksiyon ve ruh hali üzerinde olumlu etkiler sağlandığı (193-195), hidroterapinin semptomlarda, mobilite ve genel sağlık algısında düzelme sağlayabileceği (196, 197) gösterilmiştir. Cochrane sistematik gözden geçirmesine göre; kişiselleştirilmiş ev egzersiz programları, hiç egzersiz yapmamaya, fizyoterapist gözetimindeki grup fizyoterapisi kişiselleştirilmiş ev egzersiz programına, egzersizle kombine 3 haftalık kaplıca tedavileri ise grup fizyoterapisine üstün bulunmuştur (198).

Yüzeysel ve derin ısıtıcılar, elektroterapi modaliteleri gibi fizik tedavi modalitelerinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda bu modalitelerin; ağrıyı azalttığı, spinal mobilite üzerinde olumlu etkileri olduğu ve analjezik kullanımını azaltarak da sekonder kazanç sağladıkları gösterilmiştir.

Tüm hastalar egzersiz tedavilerine alınmadan önce kardiyovasküler açıdan değerlendirilmelidir. Akut alevlenme dönemlerinde inflamasyonu arttırabilecek fizik tedavi modalite uygulamalarından kaçınılmalıdır. Antiinflamatuvar tedavi veya elektroterapi uygulamaları ile ağrı kontrolü sağlanması, eklem hareket açıklığının korunması ve egzersizlerin etkin bir şekilde uygulanmasına olanak verir. Kifotik postür ve kalça fleksiyon kontraktürü gelişimini önlemek için hastalara, günde bir veya birkaç kez, 15-30 dk yüzüstü uzanmaları, sert ve düz yatakta sadece boyun desteği sağlayacak ince bir yastık ile uyumaları, otururken ve ayakta dik postürü korumaya özen göstermeleri önerilmelidir. Göğüs gerginliğini azaltmak ve göğüs

ekspansiyonunda kısıtlılığı önlemek açısından, solunum egzersizleri son derece önemlidir.

Hastalar özellikle yüzme gibi eklem hareket açıklığını ve postürü korumaya yardımcı sporlar konusunda özendirilmeli ancak spinal mobilitesinde ileri derecede kısıtlılık olan, osteopeni veya osteoporoz tanılı hastalar, temas sporlarından uzak durmaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Farmakolojik Tedavi

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ):

Ağrı ve tutukluğu olan AS'li hastalarda siklooksijenaz 2 (COX2) inhibitörleri dahil NSAİİ'ler ilk seçenek olarak önerilmektedir. NSAİİ'ler reçete edilirken kardiyovasküler, gastrointestinal ve renal riskler gözönünde bulundurulmalıdır. NSAİİ yanıtı tanı kriterleri içinde yer almakla birlikte, NSAİİ yanıtının olmaması kötü prognoz göstergesi sayılabilir (104). Özellikle aktif hastalığı olanlarda NSAİİ'lerin lüzum halinde kullanılması yerine devamlı kullanımı önerilmektedir. NSAİİ'lerin düzenli ve devamlı kullanımı halinde, radyolojik progresyonu azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (199).

Basit analjezik ve opiyatlar:

Parasetamol gibi basit analjezikler veya kodein gibi opiyat türevi ilaçların ağrıyı dindirme dışında pek yararları bulunmaktadır. Diğer ilaçların kontrendike olduğu durumlarda tercih edilebilirler.

Sistemik ve lokal kortikosteroidler:

Aksiyal hastalıkta sistemik kortikosteroid kullanımını destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Entezit veya periferik artrit gibi tutulumlarda lokal steroid uygulamaları düşünülebilir.

Hastalık modifiye edici ajanlar:

AS tedavisinde yerleri oldukça sınırlıdır. *Sulfasalazin*, AS tedavisinde en fazla etkinlik çalışması yapılmış olan hastalık modifiye edici ajandır. Sülfasalazin; 5-amino-salisilik asit ve sülfapridin etken maddelerinden oluşur ve “5-aminoimidazole-4-carboxamidoribonucleotid” (AICAR) transformilaz enzimini inhibe ederek hücre içinde AICAR birikimine ve hücre dışına adenozin salınımına neden olur. Adenozin; lenfosit, monosit ve nötrofiller üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanır ve inflamatuvar yolu baskılar. Aksiyel hastalıkta, hastalığın ilerlemesini önleyemediği ancak periferik tutulumu olan hastalarda sınırlı da olsa yararının olduğu bilinmektedir. Başlangıç dozu 500-1000 mg olup, 4 hafta içinde 2-3 g/gün dozuna çıkarılır. Sulfasalazin kullanımı ile sperm sayısında, ilacın kesilmesiyle düzelen bir azalma olabilmekte, ilacı düzenli kullanan hastaların ciltlerinde ve skleralarında sarı renk değişikliği oluşabilmektedir.

Metotreksat, sulfasalazine benzer şekilde, AICAR transformilaz enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. RA tedavisinde semptom iyileşmesi ve ve eroziv hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak için ilk basamak ilaç olarak kullanılırken, AS hastalarında özellikle aksiyel semptomlarda etkisizdir. Periferik semptomlarda bir miktar düzelmeye sağladığını gösteren çalışmalar mevcutsa da faydası tartışmalıdır.

Biyolojik ajanlar:

ASAS önerileri doğrultusunda, maksimum doz ve sürede konvansiyonel tedavilere rağmen, ısrarlı yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda, biyolojik tedavilerin başlanması önerilmektedir. Günümüzde AS tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış biyolojik ajanlar, TNF inhibitörleri; etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab ve IL-17A inhibitörü sekukinumab biyolojik tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır.

İnfliksimab, monoklonal kimerik anti-TNF antikordur ve 3-5 mg/kg'dan 0, 2, 6. haftalardaki yükleme dozunu takiben 6-8 hafta aralıklarla intravenöz olarak uygulanmaktadır. *Etanercept* TNF reseptörü füzyon proteindir, haftada bir 50 mg

veya haftada iki, 25 mg dozunda, subkutan olarak uygulanmaktadır. *Adalimumab* insan monoklonal anti-TNF antikorudur ve 2 haftada bir kez 40 mg subkutan yolla uygulanır. *Golimumab* insan monoklonal anti-TNF antikorudur ve ayda bir kez 50 mg subkutan yolla uygulanır. *Sertolizumab pegol*, insan monoklonal anti-TNF antikorunun pegile Fab parçasıdır ve 0, 2, 4. haftalarda 400mg subkutan uygulamayı takiben, 2 haftada bir kez 200 mg subkutan yolla uygulanır. *Sekukinumab*, anti- IL-17A monoklonal antikorudur ve 1, 2, 3, 4, 5. haftalarda 150 mg subkutan uygulamayı takiben, ayda bir 150 mg subkutan uygulama şeklinde tedaviye devam edilir.

Farklı anti-TNF ajanların entezal, artiküler ve aksiyal hastalık açısından etkinliklerinde fark saptanmamıştır fakat Etanercept, İBH'deki eklem ve omurga semptomlarında etkiliyken, barsak semptomları üzerinde etkisiz bulunmuştur. Bu nedenle barsak hastalığı ile birlikte olan SPA grubunda önerilmemektedir.

2016 yılında EULAR'ın 'Gebelik öncesi, gebelikte ve laktasyonda antiromatizmal ilaçların kullanımında dikkat edilecek noktalar' başlıklı önerilerine göre,

- Etanercept gestasyonel 30-32. haftaya kadar kullanılabilir ve laktasyonda güvenli,
- İnfliksimab ve adalimumab gestasyonel 20. haftaya kadar kullanılabilir ve laktasyonda güvenli,
- Golimumab gebelikte yetersiz kanıt nedeniyle tercih edilmemeli ancak laktasyonda güvenli,
- Sertolizumab gebelik ve laktasyonda güvenli olarak belirtilmiştir.

IL-17A inhibitörü sekukinumab'ın hayvan çalışmalarında gebelik, embriyonik ve fetal gelişim ile ilgili olumsuz etkileri saptanmamıştır. Gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili kanıtlar yetersizdir.

Kronik bacak ülseri olanlar, geçirilmiş tüberküloz öyküsü olanlar, son bir yıl içinde septik artrit öyküsü olanlar, son bir yıl içinde eklem protez enfeksiyonu öyküsü olanlar, tekrarlayıcı veya kalıcı akciğer enfeksiyonu öyküsü olanlar, kalıcı

üriner katateri olanlar gibi yüksek enfeksiyon riski taşıyan bireyler, bazal hücreli karsinom ve total kür olasılığının yüksek olduğu, 10 yıldan uzun süre önce teşhis ve tedavi edilmiş malign hastalık öyküsü dışında, malign ve premalign hastalığı ve öyküsü olanlarda biyolojik tedaviler kontrendikedir.

Biyolojik ajanların, AS'de DMARD ile kombine kullanımını destekleyen kanıt bulunmamaktadır. Herhangi bir anti-TNF ile tedavi başarısız olursa ya da tedavi sırasında sekonder yanıtsızlık gelişirse, tedavi herhangi diğer anti-TNF ya da IL-17A inhibitörü ile değiştirilir. Kalıcı remisyon sağlanması halinde doz azaltılması önerilebilir. Devamlı tedavinin kesilmesinden sonra tedavi cevabı kaybolursa da tedaviye tekrardan başlanması ile aynı cevap elde edilir.

Anti-TNF tedavilerin AS hastalarında ağrı ve tutukluk gibi semptomlar üzerinde beklenenin üzerinde etkileri mevcuttur. Radyolojik progresyonu yavaşlatma veya durdurma konusunda olumlu sonuçlar bildiren çalışmalar olsa da, etkileri henüz kesin değildir.

Cerrahi Tedavi:

AS hastaları, uygun endikasyonlarda cerrahi tedavilerden fayda sağlayabilir. Tedavilere dirençli ağrı ve radyolojik hasar durumunda total kalça artroplastisi, şiddetli, özür lülüğe yol açan deformitesi olanlarda spinal düzeltici osteotomi, yaygın sindezmozitlere bağlı omurgada aşırı yüklenme ve diskit gibi sorunların tedavisinde tek seviyeli füzyon veya atlantoaksiyal subluksasyon gibi nadir durumların tedavisinde cerrahi uygulamalar gerekebilir. Öte yandan genç yaşta operasyon kararı verilirken, artroplasti tekrarı gerekebileceği, eklem dışı ossifikasyonların daha fazla oluşabileceği akılda tutulmalıdır. AS'li hastalarda ileri spinal tutulum ve göğüs ekspansiyonundaki kısıtlılıkların anestezi açısından da sorun yaratabileceği unutulmamalıdır.

2.2 Sarkopeni

2.2.1 Tanım ve Epidemiyoloji

Sarkopeni, kas kütlesi ve fonksiyonunda artmış kayıpla seyreden, düşme fonksiyonel kapasitede azalma, kırılabilirlik (fajilite) ve hatta mortalite gibi olumsuz sonuçları olabilen, ilerleyici ve jeneralize iskelet kası hastalığıdır. Yunanca ‘sarx’ kas, ‘penia’ azalma anlamındaki kelimelerin birleşimi ile oluşturulan sarkopeni terimi, ilk olarak 1989 yılında Irwin Rosenberg’in önerisiyle kullanılmaya başlanmıştır. Başlangıçta sarkopeni yaşa bağlı kas kütlesi ve fonksiyonundaki kayıp olarak tanımlansa da uzun yıllar sadece kas kütlesindeki kayıp olarak değerlendirilmiştir. 1998 yılında ise Baumgartner ve ark. sarkopeniyi, apendiküler iskelet kası kütlesi, boyun karesi oranının (ASM/boy²) referans alınan genç yetişkin grubun ortalamasının 2SD (standart deviyasyon) altı olarak tanımlamıştır (200). 2010 yılında, EWGSOP, klinik ortam ve bilimsel çalışmalarda ortak bir dil oluşturmak amacıyla yeni bir sarkopeni tanımı yayınlamıştır. EWGSOP, kas kütlesindeki azalmaya, kas fonksiyonundaki bozulmayı ekleyerek sarkopeni tanımında majör bir değişiklik sağlamıştır. 2016 yılında sarkopeni, International Classification of Diseases-10 (ICD-10) code tarafından kas hastalığı olarak tanınmıştır. 2018’de EWGSOP, yeni bilimsel ve klinik kanıtlar ışığında sarkopeni tanımı ile ilgili önerilerini güncellemek üzere tekarardan toplanmıştır. Son yıllarda kas kuvvetinin, sarkopeninin olumsuz sonuçlarını tahmin etmede kas kütlesinden çok daha iyi bir gösterge olduğu ortaya koyulmuştur. 2018 EWGSOP, kas fonksiyonunun en güvenilir göstergesi olması sebebiyle, düşük kas gücünü, sarkopenin primer parametresi olarak kullanmayı önermiştir. Kas miktarı ve kalitesinin, ölçümü ile ilgili teknolojik kısıtlılıklardan ötürü sarkopeni tanısı için klinikte primer parametre olarak güvenilir olmadığı (201), fiziksel performansın ise sarkopenin ağırlığı için bir gösterge olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (202).

Sarkopeni çoğunlukla yaşlanmayla ilişkilendirilir, yaşlanma dışında sarkopeniye neden olabilecek başka bir faktör saptanmadığı durumda *primer sarkopeni*, yaşlanma dışında, malignite veya organ yetmezliği gibi sistemik kronik

inflamasyon, beslenme yetersizlikleri, sedanter yaşam tarzı gibi saptanabilir faktöre bağlı geliştiği durumda ise *sekonder sarkopeniden* söz edilir.

Sarkopeni 6 aydan kısa süredir devam ediyorsa *akut*, 6 aydan uzun süredir devam ediyorsa *kronik sarkopeni* olarak adlandırılır. Akut sarkopeni çoğunlukla akut bir hastalık ya da yaralanmayla ilişkiliyken, kronik sarkopeni daha çok kronik ve ilerleyici hastalıkların sürecinde gelişir ve mortalite ile ilişkilidir (202).

Sarkopeni daha çok yaşlanmayla ilişkilendirilse de sarkopeni fenotipine etki eden pek çok faktör olduğu (203) ve aslında yaşamın erken dönemlerinde başlayabildiği görülmüştür (204). İnaktivite, sigara kullanımı ve kötü beslenme gibi yaşam tarzı davranışları ya da yaşlanma ilişkili hormon ve sitokin düzeyelerindeki değişiklikler önemli risk faktörleridir (205).

Sarkopeni, beklenen yaşam süresinin ve sıklıkla etkilenen yaşlı popülasyonun artması nedeniyle, sıklığı ve önemi giderek artan bir durumdur. Sarkopenin sağlık sonuçlarını araştıran bir metaanalizde, sarkopeninin; fonksiyonel kapasitede azalma, artmış hastane yatışı ve mortalite oranları ile ilişkili olduğu, ilişkisi net olarak gösterilememiş olsa da hastanede yatış süresi ve kırık insidansında artışa sebep olabildiği gösterilmiştir (206). Sarkopeni ayrıca kırılabilirlik, tekrarlayan düşmeler, enfeksiyon riskinde artış, bağımsızlığın kaybı ve düşük hayat kalitesi gibi olumsuz sonuçlara da neden olabilmektedir (207). Neden olduğu tüm bu olumsuz sonuçlarla beraber sarkopeni, önemli toplum sağlığı yükü oluşturan geriatrik bir sendromdur.

Sarkopeni sıklığının kadınlarda ve ileri yaşta belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir ancak ortak tanım ve tanı kriterlerinin eksikliği, kas kütlesi, kas gücü ve performansı için kullanılan ölçüm yöntemleri ve kullanılan kesim noktaları arasındaki farklılıklar ve araştırılan gruplar arasındaki farklılıklardan dolayı sarkopeni sıklığıyla ilgili veriler arasında farklılıklar ve tutarsızlıklar olabilmektedir (208). EWGSOP hastalık tanımı ile saptanan sarkopeni prevalansı %12,9 iken, farklı çalışmalarda saptanan en yüksek prevalans; yaşlı tanımının kullanıldığı ve sadece kas kütlesinin ölçüldüğü çalışmada %40,4 olarak saptanmıştır (209). 2017 yılında yapılmış bir metaanalizde sarkopeni prevalansı erkeklerde %8-12, kadınlarda ise %8-13 olarak bulunmuştur (210). AS, RA ve psöriatik artritli hastalarda,

presarkopeni ve sarkopeni prevalansının araştırıldığı bir çalışmada total sarkopeni prevalansı %20,2 olarak bulunmuş ve sarkopeni açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Total presarkopeni sıklığı %20,8, gruplara göre presarkopeni sıklığı ise, AS hastalarında %25,7, psöriatik artrit hastalarında %36,3 ve RA hastalarında %10,5 şeklinde bulunmuştur (211).

EWGSOP tanımına göre yapılan; 40-79 yaş arasındaki Avrupalı erkeklerde yapılan bir çalışmada, sarkopeni insidansı %1,6 (212), ortalama 85 yaşındaki İngiliz ve kadın ve erkeklerde yapılan çalışmada ise %3,6 olarak saptanmıştır (213). Asya Sarkopeni Çalışma Grubu tanımına göre yapılan bir çalışmada ise, ortalama yaşı 72 olan bir grup Çinli kadın ve erkekte sarkopeni insidansı % 3,4 olarak saptanmıştır (214).

2.2.2. Etiyopatogenez

Yaşlanma sürecinde kas kütlesi ve kalitesinde önemli değişiklikler gözlenir. 50 yaşından sonra kas kütlesinde yıllık %1-2 azalma olmaktadır (215). Kas gücündeki azalmanın ise daha belirgin olması beklenir. Kas gücündeki kayıp, 6. dekata kadar kadar yılda %1,5, sonrasında ise %3 olmaktadır (216). Diz ekstansiyon gücünün genç erişkin ortalamasına göre %20-40'ı yaşa bağlı olarak kaybedilir ve en belirgin kayıp 9. dekatta gözlenir (217).

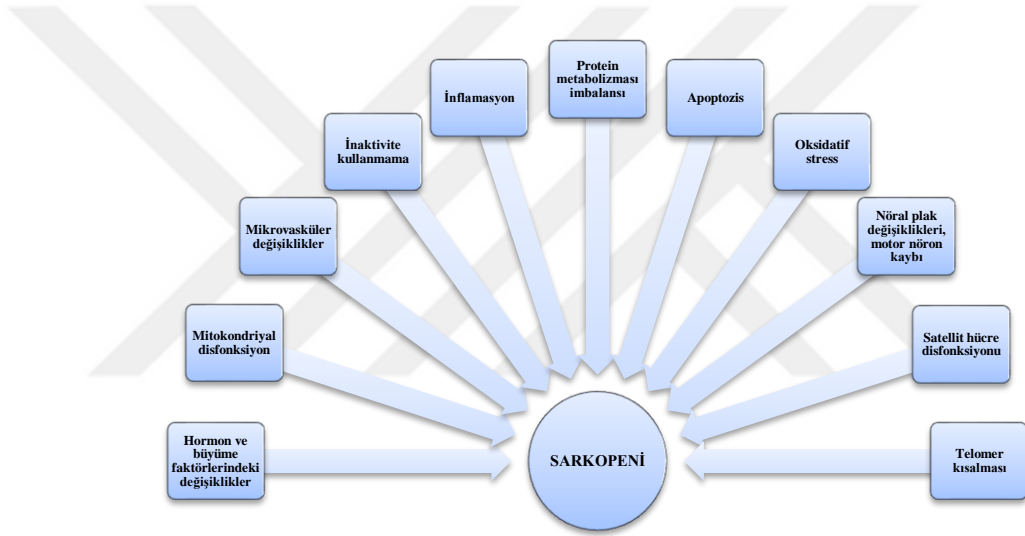
Histolojik olarak, iskelet kası tip 1 ve tip 2 liflerden oluşmaktadır. Tip 2 hızlı lifler daha yüksek glikolitik potansiyele, daha düşük oksidatif kapasiteye sahip, hızlı yanıtı liflerken, tip 1 lifler, daha yüksek yoğunlukta ve içerikte mitokondiyalar, kapillerler ve miyogloblin gibi karakterstikleri sayesinde yorgunluğa dayanıklılıkları ile bilinirler. Sarkopeni özellikle tip 2 miyofibrillerin atrofisi ve daha küçük, az sayıda mitokondriler ile karakterizedir (4).

Son bulgular, immobilité, malnutrisyon, düşük protein alımı, hormonlardaki ve metabolizmadaki değişiklikler, sistemik inflamasyon ve nöromüsküler yaşlanma gibi birçok faktörün yaşla ilgili sarkopeni gelişimini etkilediğini göstermektedir. Şekil 1'de sarkopeni için risk faktörleri özetlenmiştir.

Şekil 1: Sarkopeni risk faktörleri

Yaşlanma	Beslenme	Hastalıklar	İnaktivite
<ul style="list-style-type: none">Yaşla ilişkili kas kütlesi kaybı	<ul style="list-style-type: none">Düşük protein alımıDüşük enerji alımıMikronütrient eksikliğiMalabsorbsiyon ve diğer gastrointestinal problemlerAnoreksiya	<ul style="list-style-type: none">Kemik ve eklem hastalıklarıKardiyorespiratuvar hastalıklarMetabolik hastalıklar, DMNörolojik hastalıklarEndokrin hastalıklar androgen azlığıKanserKaraciğer ve böbrek rahatsızlıkları	<ul style="list-style-type: none">Yatak istirahati, immobilitéDüşük fiziksel aktivite, sedanter yaşam tarzı

Şekil 2: Sarkopenin patogenezinde etkili olduğu varsayılan mekanizmalar



Genetik alt yapı da sarkopeni patogenezinde rol oynar ve kişiler ve gruplar arasındaki sarkopeniye yatkınlıktaki farklılıkları açıklayabilir. Ancak bu mekanizmaların, sarkopeni komponentlerinden kas kütlesi, kas gücü ve kalitesi üzerindeki rölatif etkileri tam olarak bilinmemekte, her bir etiyoloji ve mekanizmanın bu komponentler üzerinde farklı şekillerde etkili olduğu düşünülmektedir (218). Şekil 2’de sarkopeni patogenezinde etkili olduğu varsayılan mekanizmalar özetlenmiştir.

Yetersiz Beslenme ve düşük protein alımı:

Yaşlılarda günlük protein alımının 0.8g/kg/j üzerinde olması gerektiği bildirilmektedir (219). Yetersiz beslenen yaşlılarda protein sentezinin, özellikle

mitokondriyal proteinler gibi spesifik protein fraksiyonlarının sentezinde azalma olduğu gözlemlenmiştir (220). Kas protein sentezi aminoasitler tarafından direk olarak stimüle edilmektedir (221). Diyetle alınan aminoasitlerin yüksek oranda splanknik ekstraksiyona uğraması (222), yaşlanmayla azalan kas kan akımı (223), günlük diyetle alınan aminoasitlerin periferik iskelet kaslarına ulaşımını kısıtlayabilir. Yaşlanmaya bağlı gelişen iştahsızlık da protein alımını azaltan bir faktör olarak sarkopeni patogenezinin katkı sağlamaktadır.

Kas protein sentezinin, yaşlılarda yaklaşık %30 civarında azaldığı bildirilmiştir (224). Bu kaybın ne kadarının beslenme, ne kadarının fiziksel inaktivite, ne kadarının yaşlanmayla ilgili olduğu konusu ise tartışmalıdır. Yaşlanmayla lösinin protein sentezi için doğal stimülatör etkisine direnç geliştiği bildirilmiştir (225). Bu nedenle, yaşlı bireylerde protein sentezi için daha yüksek miktarda lösin gerekiyor olabilir. Yaşlılarda kas proteinlerinde, insülinin etkisine karşı bir direnç olduğu (226), bu nedenle protein takviyesine eklenen karbonhidratların, protein sentezini bozabileceği (227) düşünülmektedir. Enerji alımındaki değişime göre istirahat metabolik hızının ayarlanmasının, yaşa bağlı bozulması da sarkopeni patogenezinin katkı sağlıyor olabilir (228).

Yetersiz Fiziksel Aktivite:

İnaktivite her yaşta, kas kütlesi ve kas gücü kaybı için önemli bir etkidir. Yatak istirahati çalışmalarından elde edilen veriler, kas gücündeki azalmanın kas kütlesindeki azalmadan daha önce geliştiğine işaret etmektedir (229). Düşük fiziksel aktivite, kas güçsüzlüğüne, bu da daha az fiziksel aktivite ve sonucunda da kas kütlesi ve kas gücünde daha fazla kayıba neden olur. Bu nedenle fiziksel aktivite sarkopeni için koruyucudur ancak bazı çalışmalar bu etkinin derecesinin, fiziksel aktivite tipiyle ilişkili olduğunu bildirmektedir. Boş zaman aktiviteleri kas kütlesindeki azalmayı engellemek için yeterli görünmemektedir. Aerobik aktiviteler, yürüyüş, koşu, bisiklet binme veya yüzme maximum oksijen tüketimini, kas kalitesini (kas gücü/ kas kütlesi), nöromusküler adaptasyonu ve kas fonksiyonunu artırır ve vücut yağ oranından bağımsız olarak, azalmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (230). Aerobik egzersizler, kas hipertrofisine, direnç egzersizleri kadar

katkı sağlamazlar fakat kas protein sentezini (231), satellit hücre aktivasyonunu ve kas lifi alanındaki artışı (232) stimüle ederler. Aerobik egzersizlerin muhtemel bir etkisi de, vücut ağırlığına göre, kasın fonksiyonu açısından önemli olan, intramüsküler yağ dahil olmak üzere tüm vücut yağ oranında azalma sağlamasıdır. Buna karşın direnç egzersizleri ile yaşlı bireylerde, kas kütlesi, gücü ve kalitesinde belirgin oranda iyileşme sağlandığı bildirilmektedir (233). Birçok çalışmada ağırlık kaldırma gibi direnç egzersizlerinin miyofibriler protein sentezini (234), kas kütlesi ve kas gücünü arttırdığı (235, 236) gösterilmiştir.

Nöromüsküler fonksiyon kaybı:

Yaşlanma ile sinir sisteminin motor korteks, periferik sinirler ve nöromüsküler bileşke gibi birçok bölümü etkilenir. Yaşa bağlı olarak kalın miyelinli sinir hücrelerinin azalması, internodal mesafenin kısalması ve segmental demiyelinizasyon elektrofizyolojik sinir iletim hızında belirgin azalmayla sonuçlanır (237). Demiyelinizasyonun sarkopeni gelişimindeki rolünün minör olduğu düşünülmektedir (238). Sarkopeni gelişimine etki eden nörolojik süreçlerin, asıl alfa motor nöronların sayısının azalması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (239).

Yaşlanma süresince, kronik progresif dejeneratif ve rejeneratif süreçler birbirini takip eder. Kesitsel çalışmalara göre motor nöronlar, 7. dekattan sonra başlamak üzere (240), yaklaşık %50 oranında kaybolur (241). Bu durum motor sinirlerinin aksonları daha uzun olan alt ekstremiteleri üst ekstremitelere göre daha fazla etkiler. Kalan alfa motor nöronlar denerve kaslarla sinaps kurarak, motor ünite alanlarını arttırmaları ancak motor ünite sayısı artmasına rağmen, motor ünite başına düşen alfa motor nöron sayısının azalması, koordine kas hareketinin bozulması ve istemli kas gücünün azalması ile sonuçlanır (242).

Reinervasyon, sinir fibrillerinin terminal farklılaşması ve miyofibrillerin tip 1 (yavaş kasılan-oksidatif) ve tip 2 (hızlı kasılan-glikolitik) olarak yeniden ayrılması sürecine katkıda bulunur. Yaşlanmayla beraber tip 2 miyofibrillerde ortalama %20-50 kayıp olurken, tip 1 miyofibrillerde %1-25 kayıp olduğu gösterilmiştir (241). Yaşlanmayla beraber satellit hücre sayısı ve fonksiyonunda da azalma görülür (243). Satellit hücreler kas kök hücreleridir ve rejenerasyon sürecinde uyarılırlarsa, kas

fibrillerine ve yeni satellit hücrelere farklılaşabilirler. Yaşlanmayla tip 2 miyofibrillere farklılaşan satellit hücrelerinin sayısındaki azalma, tip 1 miyofibrillere farklılaşanların sayısındaki azalmadan daha fazla olur. Yaşlanmayla ilişkili olarak hızlı ve yavaş kas fibrillerinin ayırımını sağlayan iki miyosin ağır zinciri izoformunun ko-ekspresyonunun artışı, hızlı ve yavaş kas liflerinin ayırımının gençlerdeki kadar net olmamasına neden olabilir (244).

Sonuç olarak yaşla beraber nöromusküler bileşkede meydana gelen değişiklikler, kastaki morfolojik değişikliklerle beraber değerlendirildiklerinde; kronik nöropatik süreçlerin, kas fibrillerinin sayısı ve kas kütlesindeki azalmaya katkı sağlayan önemli faktörler olabileceği anlaşılmaktadır (245, 246). Bununla birlikte, nöromusküler fonksiyon kaybının sarkopeni patogenezindeki yerinin tam olarak anlaşılabilmesi için, fiziksel inaktivite, oksidatif stres, genetik ve hormonların motor ünit kaybı üzerindeki etkisinin aydınlatılması, eksternal stimülasyon eksikliği gibi rejeneratif süreçleri olumsuz etkileyebilecek faktörlerin süreçle ilişkisinin araştırılması gerekmektedir.

Hormonlar:

İskelet kası indeksinin korunması, yapım ve yıkım oranının dengesine bağlıdır. Oluşabilecek dengesizlik zaman içerisinde ağır kas kaybı ile sonuçlanabilir. Özellikle büyüme hormonu (BH), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), kortikosteroidler, androjenler, östrojenler ve insülin başta olmak üzere, yaşlanma ile hormon üretimi ve cevabı değişir. Bu hormonların her birinin yetişkinlik ve yaşlılıkta iskelet kası üzerine etkisi ve rolü üzerinde bazı tartışmalar devam etmekte, optimal kas protein metabolizması için, anabolik süreçleri olduğu kadar katabolik süreçleri de etkileyebilecekleri düşünülmektedir.

Büyüme Hormonu ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü:

BH ve IGF-1 yaşla beraber azalır (247) ve muhtemelen sarkopeni patogenezine katkıda bulunurlar.

BH replasmanı ile yağlı beden kütlesinde azalma, yağsız beden kütlesinde artış sağlanması, lipit profilini üzerinde olumlu etkiler elde edilmesine rağmen BH replasmanının kas gücünü arttırdığına dair kesin kanıt bulunmamaktadır. Bir çalışmada büyüme hormonunun ancak kuvvet antrenmanı ile kombine edildiğinde kas gücünde artış sağladığı gösterilmiştir (248).

IGF-1, satellit hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını uyarır ve var olan kas fibrillerinde protein sentezini artırır (249), ayrıca IGF-1'in androjenlerle etkileşerek de kas dokusu üzerinde etkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır (250). IGF-1, kas kütlesinde belirgin bir artış sağlarken, kas gücü üzerindeki etkisi tartışmalıdır (251). Yaşlı kas, IGF-1 sentezleyebilir ancak IGF-1'e duyarlılığı azalmıştır, bu durum satellit hücre proliferasyonunu uyararak IGF-1 izoformlarını sentezleme yeteneğindeki azalmaya bağlı oluyor olabilir (252). Egzersiz ile yaşlanan kasın IGF-1 direnci geriye döndürülebilir (252).

İnsülin:

Yaşlı bireylerde kas protein sentezinin, insülinin anabolik etkilerine duyarlılığı azalmıştır (226). Kas sentezi üzerindeki etkisi tartışmalı da olsa insülinin sarkopeni etiyolojisi ve patogenezi üzerindeki rolü önemli olabilir. İnsüline duyarlı, en geniş hedef doku olan kas kütlesinin yaşla ilişkili kaybı, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer metabolik hastalıklara yatkınlık oluşturan insülin direncine neden olabilir. Sayer ve ark. kavrama kuvvetindeki azalmanın, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) ve artmış metabolik sendrom riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bildirmiştir (253).

İnsülin, iskelet kası mitokondriyal protein sentezini selektif olarak stimüle eder (254). Yaşlılarda, genç yetişkinlere kıyasla glukoz ve aminosit alımı sonrası artan insülin, daha az oranda protein sentezi ile sonuçlanır ve insülinin mitokondriyal fonksiyon üzerindeki etkisi de azalmıştır (226). İnsüline cevap olarak protein sentezindeki normal artış, yaşlanan kas hücresinde, translasyonun başlamasıyla ilişkili sinyal sistemlerindeki değişikliklere bağlı olarak da bozuluyor olabilir (255).

Testosteron

Testosteron seviyeleri yaşlı erkeklerde yılda %1 olmak üzere kademeli olarak azalır (256). Epidemiyolojik çalışmalarda düşük serum testosteron düzeyleri ile kas kütlesi, kas gücü ve fonksiyonundaki azalma arasında saptanan ilişki, klinik ve deneysel çalışmalarda, düşük testosteron seviyelerinin, düşük protein sentezi ve kas kütlesinde kayıpla sonuçlandırıldığı gösterilmesiyle desteklenmektedir.

Testosteron, satellit hücre fonksiyonunun ana düzenleyici faktörü olan satellit hücre sayısında, doz bağımlı bir artışa neden olur (257). Cinsiyet hormon bağlayıcı globülin seviyelerinin yaşla beraber artışı, daha düşük serbest testosteron seviyelerine neden olur (258).

Hipogonadal veya düşük serum testoteron seviyeleri olan yaşlı bireylere testosteron verildiğinde kas kütlesi, kas gücü ve protein sentezinde artış sağlanır (259). Buna karşın testosteron tedavisinin toplumda yaşayan nüfusun kas gücü ve fonksiyonu üzerindeki etkisi net değildir.

Östrojen:

Östrojenin sarkopeni üzerindeki etkileriyle ilişkili çelişkili veriler bulunmaktadır. Epidemiyolojik ve girişimsel çalışmalar, östrojenin kas kütlesi kaybını engellediğini (260, 261) ve yaşla beraber azalan östrojen seviyelerinin, TNF- α , IL-6 gibi sarkopeni patogenezinde yer aldığı düşünülen proinflamatuvar sitokin seviyelerinin artışıyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Buna rağmen yapılan klinik çalışmalarda Hormon replasman tedavisi (HRT) ile kas kütlesinde artış saptanmamıştır (262). Östrojenin, cinsiyet hormon bağlayıcı globülin seviyelerini artırarak serumdaki serbest testosteronu azaltması (263), hormon replasman tedavisinin, kas kütlesinde artıştan çok azalmayla sonuçlanmasını açıklayabilir. Östrojenin kas gücü üzerindeki etkisi de tartışmalıdır. Östrojen, kuvvet antrenmanları ile ilişkili olarak da kas gücü ve kütlesi üzerinde, anabolik bir etki sağlamıyor gibi görünmektedir (264).

Dihidroepiandrostenedion

Diğer bir anabolik steroid hormon olan DHEAS kan seviyesi yaşla beraber dramatik bir şekilde düşer ve çok yaşlı erkeklerde, gençlere göre belirgin olarak düşüktür (265). DHEAS replasmanının, kadınlarda testosteron seviyesini arttırdığı, erkeklerde ise IGF-1 artışı ile sonuçlandığı gösterilse de, bunların, kas boyutu, kas gücü ve fonksiyonu üzerine etkisini gösteren çok az çalışma mevcuttur (266).

Kortikosteroidler:

Artmış visseral yağ, azalmış yağsız beden kütlesi ve kemik mineral yoğunluğu hiperkortikolizm durumunda görülür. İlerleyen yaş erkeklerde artmış gece kortizol seviyeleri ile ilişkilidir. Birçok dokunun yaşlanmayla beraber glukokortikoidlere artan maruziyeti, düşen BH seviyeleri ile birlikte lipolitik etkinin azalması, yaş ilişkili visseral yağ depolanmasına katkıda bulunabilir.

Vitamin D ve Paratiroid Hormone (PTH)

Yaşlanmayla beraber D vitamini seviyeleri düşer (267). Birçok çalışma, düşük 1,25-OH D vitamini düzeyleri ile kas kütlesi, kas gücü, azalmış denge ve düşme riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (268). Kas hücrelerinde nükleer 1,25-OH D vitamini reseptörü tanımlanmıştır (269) ve düşük D vitamini seviyelerinin kas anabolizmasını azalttığı gösterilmiştir (270). Düşük D vitamini seviyeleri ayrıca insülin sekresyonunu düşürerek, kas proteini yıkım-yeniden yapımını etkileyebilir. Düşük D vitamini seviyeleri artmış parathormon (PTH) seviyeleri ile ilişkilidir ve yüksek PTH seviyelerinin sarkopeni ve artmış düşme riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir (271). PTH hücre içi kalsiyum düzeylerini arttırarak (272) veya proinflamatuvar yolakları uyararak (271) kas dokusu fonksiyonunda etkili olabilir. D vitamini takviyesinin sonuçları halen araştırılmaktadır ancak tüm yaşlı hastalarda D vitamini seviyelerinin ölçülmesi, eğer değer 30 ng/ml'nin altındaysa replasman yapılması önerilmektedir.

Sarkopeni ve İnflamasyon:

Yaşlılık, özellikle periferik mononükleer hücreler tarafından üretilen, IL-1, IL-6 ve TNF- α başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinlerin kademeli, kronik artışı ile ilişkilidir (273). Franceschi ve ark. bu durumu tarif etmek için İngilizce 'inflammation' inflamasyon ve 'aging' yaşlanma kelimelerinin birleşiminden oluşan 'inflammaging' terimini kullanmışlardır. İnflamatuvar yaşlanmanın, doku hasarıyla sonuçlanabilen reaktif oksijen ürünü veya sitokin üretimine neden olan antijenik stimülasyona hayat boyu maruziyet veya azalmış immun yanıt sonucu oluştuğu düşünülmektedir (274, 275). Yaşla beraber artan yağ kütlesi (FM) ve azalan kan serbest cinsiyet hormon düzeylerinin, yaşla ilişkili katabolik uyarıma neden olan bu proinflamatuvar yanıtı arttırdığına dair kanıtlar bulunmaktadır (3).

Sitokinlerin, miyofibriler proteinler dahil olmak üzere proteinlerin parçalanmasından sorumlu ubiquitin proteazom sistemini (UPS) aktive ederek yaşa bağlı sarkopeni için bir yatkınlık oluşturabileceği düşünülmektedir (276). Sitokinlerin, IGF-1 aracılı anabolik etkileri antagonize ederek de sarkopeni patogenezinde etkili olduğu düşünülmektedir (277).

Son dönemde yapılan deneysel çalışmalar, kan kaynaklı IL-6 düzeylerinin, TNF- α 'yı inhibe edebilen kas kaynaklı IL-6'dan ayrılmasını önermektedir (278). TNF- α kas kaybına apoptoz yolaklarını aktive ederek neden olurken (248), IL-6'nın etkisinin form ve lokalizasyonuna bağlı olarak kas üzerinde hem proinflamatuvar hem de inflamatuvar etkiler gösterdiği anlaşılmıştır.

Hücre sinyalizasyon yollarındaki değişimlerin de, doku hasarı ya da antijenik maruziyetten bağımsız olarak inflamatuvar durumu arttırdığı ve bu şekilde sarkopeni patogenezinde katkı sağladığı düşünülmektedir

Günümüzde adipöz dokunun bir endokrin organ gibi davrandığı ve sistemik inflamatuvar durumu etkileyen hormon ve sitokinleri salgıladığı bilinmektedir (279). Sarkopeni ve obezitenin birlikte bulunduğu duruma *sarkopenik obezite* denir (280) ve sarkopenik obezitenin kasta artmış yağ infiltrasyonu ile ilişkili olduğu varsayılmaktadır (281). Kasılabilirlik, motor ünit katılımı ve kas metabolizması, yağ

infiltrasyonu varlığında azalır (282). Kas miyofibrilleri arasındaki fazla yağ infiltrasyonu normal hücre sinyalizasyonunu bozar (283), bu bulgular artmış yağ kütlesinin sarkopeni etiopatogenezinde yer aldığına işaret etmektedir.

Baumgartner ve ark. yaş ilişkili yağ kütlesindeki artışın, kas kütlesindeki azalmadan önce başladığını ve yaşlanmayla beraber zayıf bireylerin de kas kütlelerinde kayıp olduğunu vurgulamışlardır (284). Bu durum sarkopeninin yaşa bağlı yağ kütlesindeki değişikliklerden bağımsız olarak ortaya çıktığını göstermektedir. Bununla birlikte obez yaşlı bireylerde artmış visseral obezite ve buna bağlı düşük kronik inflamatuvar durum, artmış kas kaybı böylece de sarkopenik obeziteye neden olabilir.

Miyokinlerin kas ve yağ dokusu etkileşimindeki rolü

İskelet kası hormon benzeri faktörler salgılayan ve böylece bazı doku ve organlardaki metabolizmayı etkileyebilen endokrin bir organdır (285). Adipokinler, sitokinler ve yağ dokusundan salgılanan diğer faktörlere benzer olarak, kas dokusundan salgılanan proteinlere miyokin adı verilir. İlk saptanan kas kaynaklı protein IL-6 sitokinidir. Günümüzde bilinen miyokinler IL-6, IL-8, IL-15, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), lösemi inhibitör faktör (LIF), follistatin benzeri faktör 1 ve fibroblast büyüme faktörü 21'dir. Miyokinler, otokrin, parakrin veya endokrin etki gösterebilirler (285), bu sayede kasın ve distal organların metabolik ve diğer faaliyetleri üzerinde önemli etkileri vardır. İskelet kası, egzersizin koruyucu özelliklerini sağlayan bazı miyokinler salgılayabilir (286) ve bu miyokinler, obezite durumunda eksprese edilen proinflamatuvar adipokinlerin zararlı etkilerine karşı koyabilirler.

Mitokondriyal disfonksiyon:

Mitokondriyal fonksiyonun etkilenmesi, mitokondriyal DNA'nın yaşlanmayla beraber oluşan kümülatif hasarına bağlı ortaya çıkar ve kas hücresi protein sentezi ve ATP sentezinde azalmaya (287), sonuçta da kas fibrillerinin kaybına neden olur (288). Yaşlılardaki düşük fiziksel aktivitenin temel sebebinin yaşlanma ilişkili mitokondriyal disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Yaşlanmayla

beraber oluşan mitokondriyal fonksiyondaki bozulmanın fiziksel aktiviteyle kısmen veya tamamen geri kazanılabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (289, 290).

Apoptoz:

Apoptoz, sarkopeni altında yatan temel mekanizma olabilir (291). Kaspaz bağımlı ve kaspaz bağımlı olmayan apoptoz olmak üzere iki farklı apoptoz yolağı tanımlanmıştır. Kaspaz bağımlı yolda hücre ölümünü sağlamak üzere sıralı bir faktör kaskadı aktive olur. Yaşlılık birçok kaspazın artmış seviyesiyle ilişkilidir (292). Yaşlı bireylerin biyopsileri genç bireylere göre apoptoz ilişkili birtakım farklılıklar göstermektedir (293). Çalışmalar, sarkopeni patogenizinde daha fazla etkilendiği bilinen tip 2 kas liflerinin, apoptotik yollarla ölüme daha yatkın olduğunu göstermiştir (294).

Mitokondriler, kaspaz bağımlı apoptozun belirleyici ve düzenleyici komponentidir. Mitokondri DNA'sındaki kümülatif mutasyonlar, kas hücrelerinin artmış apoptozu ile ilişkilidir ve apoptozun, mitokondriyal disfonksiyon ve kas kütlelerinde kayıp arasındaki bağlantı olabileceği düşünülmektedir.

Oksidatif stres, düşük büyüme faktörleri veya tam yatağa bağımlılık gibi süreçlerin de, hayvan modellerinde kaspaz bağımlı veya bağımsız apoptoz yolları ile sonuçlanabildikleri gösterilmiştir. Apoptozun diğer mekanizmalara oranla sarkopeni patogeneziindeki yerinin büyüklüğü tam olarak bilinmemekle birlikte birçok etyolojik yolağın apoptozla sonuçlanması muhtemel gözükmektedir.

Genetik:

Genetik faktörler kas gücü çeşitliğinin temel etkenidir ve sarkopenik ajanlara yatkınlık oluşturması muhtemeldir. Genetik epidemiyolojik çalışmalar, bireylerin kas güçlerinin %36-65'inin (295, 296), alt ekstremitte fonksiyonunun %57'sinin (297), günlük yaşam aktivitelerini yerine getirebilme becerilerinin %34'ünün (298) kalıtımla açıklandığını ortaya koymaktadır. Yaşlılarda, sarkopeni ve düşük fiziksel aktivitenin, hem erkek hem de kadınlarda, yetişkin boyu ve ağırlığından bağımsız olarak düşük doğum ağırlığıyla ilişkili bulunması (299), hayatın erken

dönemlerindeki maruziyetlerin, genetik olarak yatkın bireylerde, ileri yaşta sarkopeni riskini arttırdığını göstermektedir.

Çok az çalışma kas gücü için aday genleri araştırmıştır. Muhtemel kas kütlesi regülatörü miyostatin yolağını araştıran bir çalışmada, birçok ilişkili alan gözlemlenmiştir. GDF8 (genes growth/differentiation factor 8), MYOD1 (myogenic differentiation antigen 1), CDKN1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A) gibi genler alt ekstremitte kas gücü için aday genlerdir (300, 301). Bunlarla birlikte, miyostatin yolağında CDK2 (cyclin-dependent kinase 2), RB1 (retinoblastoma), IGF1(insulin-like growth factor 1) gibi kas gücüyle, güçlü ilişkisi saptanan birçok gen tanımlanmıştır (300). D vitamini reseptör polimorfizmi, yaşlı erkek bireylerde sarkopeni ile (302), premenaposal kadınlarda ise beden kompozisyonu ve kas gücü ile ilişkili (303) bulunmuştur.

Tüm bu bulgular diğer beden kompozisyonlarında olduğu gibi sarkopeni üzerinde de kalıtımın önemli etkisi olduğunu göstermektedir.

2.2.3. Tanı

Sarkopeni tanı kriterleri Tablo 2.13'te özetlenmiştir.

Sarkopeni vakalarının saptanması:

Klinik pratikte, sarkopeni vakalarının saptanması; hastanın düşme, yavaş yürüme, sandalyeden kalkmakta zorlanma ya da kilo kaybı gibi semptomlarının saptanması ile başlayabilir. Bu hastalarda ileri sarkopeni testlerinin yapılması önerilir.

EWGSOP, hastaların SARC-F anketi ile, sarkopeninin karakteristik bulguları açısından taranmasını önermektedir (202). SARC-F, hastanın bildirdiği şikâyetler üzerinden, hastaları sarkopeni riski açısından taramada kullanılabilecek 5 soruluk bir ankettir. Cevaplar, hastanın, gücünde, yürüme yeteneğinde, sandalyeden kalkmasında, merdivene tırmanmasındaki kısıtlılık algısı ya da düşme tecrübelerine dayanır. SARC-F, sarkopeni taraması için ucuz ve rahat bir metottür. Ishii tarama testi ise klinik pratikte, objektif tarama araçlarını tercih eden klinisyenler için alternatif tarama testidir. Ishii tarama testi, üç değişkenden (yaş, el kavrama gücü ve

kalf çevresi) elde edilen skor tabanlı bir eşitlik kullanılarak sarkopeni ihtimalini saptamaya yarayan objektif bir tarama aracıdır (304).

Tablo 2. 13: Sarkopeni tanı kriterleri

EWGSOP 2010 Tanı Kriterleri:	EWGSOP 2018 Tanı Kriterleri:
1.Düşük kas kütlesi 2.Düşük kas gücü 3.Düşük fiziksel performans	1.Düşük kas gücü 2.Düşük kas kütlesi 3.Düşük fiziksel performans
<u>Presarkopeni:</u> kriter 1 <u>Sarkopeni:</u> kriter 1 ve 2 ya da 1 ve 3 <u>Ağır Sarkopeni:</u> kriter 1, 2, ve 3	<u>Muhtemel sarkopeni:</u> 1. Kriter (tarama) <u>Sarkopeni:</u> 1. kriter + 2. Kriter (doğrulama) <u>Ağır Sarkopeni:</u> 1, 2 ve 3. kriter

Sarkopeni Parametrelerinin Ölçümü:

Sarkopeni alt bileşenlerini değerlendirme yöntemleri şekil 3'te özetlenmiştir.

1. Kas gücü ölçümü:

El kavrama gücü ölçümü, basit ve ucuz bir yöntemdir. Düşük el kavrama gücü hastane yatışı, artmış fonksiyonel kısıtlılıklar, sağlık ilişkili düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçların kuvvetli bir tahminicisidir (305). El kavrama

gücünün doğru ölçümü için kalibre edilmiş bir el dinamometrisi, referans popülasyondan gelen yorumlayıcı bilgilerle iyi belirlenmiş ölçüm koşulları gerekmektedir (306). El kavrama gücü diğer vücut bölümleri ile orta dereceli kolerasyon gösterir ve kol ve bacağın karmaşık ölçümlerine göre daha güvenilir bir yol gösterebilir. Jamar marka el dinamometreleri el kavrama gücü ölçümü için doğrulanmıştır ve yaygın olarak kullanılmaktadır (307). El özurlülüğü nedeniyle, el kavrama gücü bakılmadığı durumlarda, *izometrik tork yöntemleri* ile alt ekstremite kas gücü ölçülebilir (308).

Sandalyeye otur kalk testi bacak kas gücü için bir gösterge olarak kullanılabilir. Sandalyeye otur kalk testi, hastanın ellerini kullanmadan 5 kez oturur pozisyondan ayağa kalkması için gereken süreyi ölçer. *Zamanlı sandalyeye otur kalk testi* ise 30 saniyelik aralıkta hastanın kaç kere sandalyeye oturup kalkabildiğini hesaplayan bir testtir. Sandalye otur kalk testi hem güç hem de enduransı değerlendirir (309, 310).

2. Kas kütlesi ölçümü:

Kas kütlesi birçok teknikle ölçülebilir, sonucu boy veya beden kitle endeksinde göre ayarlayan birçok metot vardır. Kas kütlesi, iskelet kası kütlesi (SMM), apendiküler iskelet kası kütlesi (ASM) olarak veya belirli kas gruplarının vücut bölgelerindeki kas kesit alanı olarak ölçülebilir.

MRG ve BT girişimsel olmayan kas kütlesi ölçümü için altın standart olarak görülmektedirler (310). BT ile lumbar 3 (L3) vertebra seviyesinden kas hacmi ölçümünün, anlamlı derecede tüm vücut kas kütlesi ile kolere olduğu gösterilmiştir (311). L3 vertebra seviyesinden ölçüm MRG ile de yapılabilir (312). BT ile uyluk ortası kas hacmi ölçümünün tüm vücut kas kütlelerinin iyi bir göstergesi olduğu ve kas kütleindeki değişikliklere hayli hassas olduğu gösterilmiştir (313, 314). BT ile yapılan psoas kesit alanı ölçümlerinin de siroz, kolorektal kanser gibi belirli durumlarda morbiditelerin basit bir göstergesi olduğu saptanmıştır (315). Bu araçlar; yüksek maliyetleri, taşınabilir olmamaları, ölçüm için eğitimli personel gerekliliği ve düşük kas kütlesi için bu araçlara özgü kesim noktalarının henüz net bir şekilde

belirlenilememiş olması sebebiyle birinci basamakta çok sık olarak kullanılmamaktadırlar (310).

DXA, yaygın olarak bulunan, girişimsel olmayan kas kütlesi (yağsız beden kütlesi, apendiküler iskelet kası kütlesi) ölçüm cihazıdır. Esasında kas kütlesi beden boyutuyla koleredir. Bu nedenle kas kütlesi ölçülürken, SMM ve ASM değerleri, boyun karesine, ağırlığa veya beden kitle indeksine bölünerek beden boyutuna göre ayarlanabilir (316). Hangi ayarlamamanın tercih edilmesi gerektiği veya aynı metodun tüm popülasyonlara uygulanabilirliği konusunda tartışmalar devam etmektedir. DXA'nın avantajı aynı yöntem ve kesim noktalarını kullanarak birkaç dakika içinde tekrar edilebilir ASM değerlendirmesi sağlayabilmesidir. Taşınabilir olmaması, kişinin hidrasyon derecesinden etkilenmesi, farklı DXA markalarının, aralarında tutarlı sonuçlar veremeyebilmeleri (317) ise dezanvantajlarıdır.

BIA'de SMM ya da ASM ölçümünde kullanılabilir. BIA ile kas kütlesi direk olarak ölçülmez, tüm beden elektrik iletimine göre hesaplanır. BIA cihazı ucuz, yaygın olarak ulaşılabilen, taşınabilir cihazlardır. BIA ölçümü, bireyin hidrasyon durumundan etkilenebilir, farklı markalar ve referans popülasyonlarına göre kas kütlesi sonuçları değişiklik gösterebilir (318). DXA'da olduğu gibi ölçülen SMM ve ASM değerleri boyun karesi, kilo veya beden kitle indeksine bölünerek beden boyutuna göre ayarlanabilir.

Antropometri, bazen yaşlı bireylerde beslenme durumunu değerlendirmek için kullanılabilir ancak kas kütlesini değerlendirmek için iyi bir yöntem değildir (319). Kalf çevresinin yaşlı bireylerde, performans ve yaşam süresini tahmin ettiği gösterilmiştir (320). Kalf çevresi için kesim noktası 31 cm olarak belirlenmiştir. Kalf çevresi ölçümü, yaşlılarda kas kütlesi ölçümü için diğer değerlendirme yöntemlerine ulaşamadığı durumlarda kullanılabilir.

Kreatin Dilüsyon Testi: Kreatin, vücutta karaciğer ve böbrekten üretilir ayrıca etten zengin diyetle de vücuda alınabilen bir moleküldür. Kreatin kas hücreleri tarafından alınarak, bir kısmı geri dönüşümsüz bir şekilde yüksek enerjili bir metabolit olan fosfokreatine çevrilir, fazla kreatin ise kreatinine çevrilerek idararla atılır. Kreatinin vücuttan atılma oranının, tüm vücut kas kütlesi için iyi bir gösterge olabileceği düşünülmektedir.

Döteryum işaretli kreatin aç hastaya, oral yolla verilir ve daha sonra idrardaki işaretli kreatin ve kreatinin, kromatografi ve tandem mass spektrometri ile ölçülerek kas kütlelerinin hesaplanması amaçlanır (321).

3. Fiziksel Performans Ölçümü:

Fiziksel performans değerlendirmesi, sadece kasların değil aynı zamanda denge, santral ve periferik sinir sistemini de içeren çok boyutlu bir değerlendirmedir. Fiziksel performans; normal yürüme hızı, kısa fiziksel performans bataryası (SPPB) ve zamanlı kalk – yürü testi (TUG testi) gibi birçok araçla ölçülebilir. Her zaman belirli bir fiziksel performans testini kullanmak mümkün olmayabilir. Özellikle demans, yürüme bozukluğu veya denge bozukluğu gibi durumlar, hastanın test performansını ve seçimini etkileyebilir.

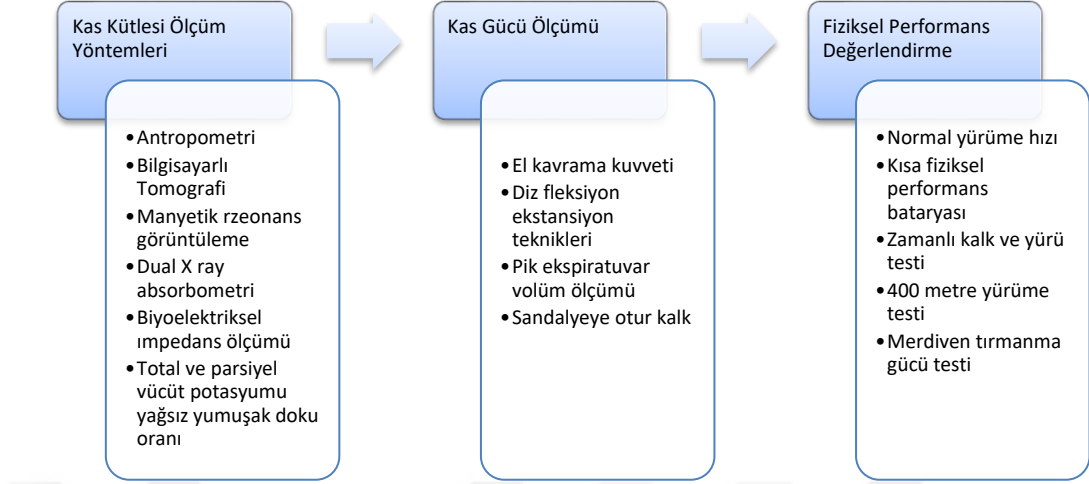
Yürüme hızı, sarkopeni değerlendirmesi için hızlı, güvenli ve yüksek oranda güvenilir, klinik patikte yaygın olarak kullanılan bir testtir (322). Yürüme hızının, sarkopeni ilişkili olumsuz sonuçları tahmin ettiği gösterilmiştir (323, 324). Yaygın olarak kullanılan yürüme hızı testi, 4 metre mesafedeki normal yürüme hızının kronometre ile manuel olarak ya da elektronik cihaz yardımı ile ölçülmesidir. EWGSOP, 0,8 m/sn ve altındaki değerlerin, ağır sarkopeni için bir gösterge olmasını önermektedir.

SPPB, yürüme hızı, denge ve sandalye otur kalk testini de içeren daha kapsamlı bir değerlendirme yöntemidir. En yüksek skor 12'dir, 8 ve altı düşük fiziksel performans kabul edilir (310).

TUG testi'nde test edilecek kişiden, standart bir sandalyeden kalkması, 3 metre uzaklığa yürümesi, dönüp geri yürümesi ve tekrardan sandalyeye oturması istenerek kişinin fiziksel performansı değerlendirilir (325).

400 metre yürüyüş testi, test edilecek kişinin, 20 tur 20 metreyi, test sırasında maksimum 2 kere durup dinlenerek ne kadar sürede tamamladığına göre kişinin yürümesini ve dayanıklılığı değerlendirir (202)

Şekil 3: Sarkopeni alt bileşenlerini değerlendirme yöntemleri



4. Kas kalitesi ölçümü:

Kas kalitesi nispeten yeni bir tabir olup, mikro ve makro kas mimarisi ve bileşimini ve de kas kütlesi başına düşen kas fonksiyonunu ifade eder (326). Kas kalitesini değerlendirmek için, araştırma ortamlarında, MRG ve BT gibi yüksek sensitif araçlar kullanılır (327). Alternatif olarak kas kalitesi, kas gücünün apendiküler iskelet kası kütlesi ya da hacmine oranı olarak değerlendirilebilir (328). BIA'dan elde edilen faz açısı da, kas kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (329). Mevcut değerlendirme yöntemleri içinde, rutin klinik uygulamalar için, evrensel mutabakat sağlanan değerlendirme metodu bulunmamaktadır. Kas kalitesi ölçümünün, ileride tedavi seçeneklerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcı olması beklenmektedir.

2.3.4. Ayırıcı Tanı

Sarkopenik obezite:

Sarkopenik obezite artmış vücut yağ oranına rağmen azalmış yağ kütlesi ile karakterize bir durumdur (330). Sarkopenik obezite riski ve prevalansı yaşla artmaktadır (331). Obezite, kas hücrelerinin yağlı infiltrasyonu ile fiziksel fonksiyonda kayıp ve mortalite riskinde artışa neden olmaktadır (332).

Malnutrisyon:

Sarkopeni fenotipi, sebebinden bağımsız olarak malnutrisyon ile ortaya çıkabilir. Yetersiz beslenme, besin biyoyararlanımını bozabilen kronik diyare ya da kusma gibi durumlar veya besin ihtiyacının arttığı kanser, organ yetmezliği gibi inflamatuvar hastalıklar malnutrisyon ile sonuçlanabilir (333). Son dönemde düşük kas kütlesi, malnutrisyon için tanı kriteri olarak önerilmiştir (334). Düşük yağ kütlesi, malnutrisyonda sıklıkla gözlenen bir durumken, sarkopeni tanısı için şart değildir.

Kaşeksi:

Kaşeksi, altta yatan bir hastalık ilişkili olarak, yağ kütlesi kaybının da eşlik edebildiği kas kütlesi ve istemsiz ileri derecede kilo kaybıyla seyreden, birçok organ ve sistemi etkileyebilen kompleks katabolik bir sendromdur (335). Genellikle kanser, AIDS, multiple skleroz ve tüberküloz gibi hastalıkların son evrelerinde, artmış protein yıkımı ve sonucunda iştahsızlık, yorgunluk, güçsüzlük gibi klinik semptomlarla karşımıza çıkar. Sarkopeni, kaşeksi tanısı için önerilmekte olan kriterlerden biridir. Birçok kaşektik birey aynı zamanda sarkopenikken, sarkopenik bireyler çoğunlukla kaşektik değildirler.

Frajilite-kırılganlık:

Frajilite, birçok organ ve sistem fonksiyonlarındaki kümülatif düşüş ile karakterize, fizyolojik, kognitif ve sosyolojik önemli sonuçları olabilen çok yönlü bir geriyatrik sendromdur (336, 337). Frajilitenin fiziksel fenotipi, önemli derecede sarkopeni ile çakışır. Her iki durum da, yürüme hızında azalma, düşük el kavrama gücü ile karakterizedir. Frajilite için tanı kriteri olan kilo kaybı, sarkopeni için önemli bir etiyolojik faktördür ancak frajilitenin, sarkopeninin de sürece katkı sağlayabileceği bir geriyatrik sendrom, daha kapsamlı bir durum olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

2.2.5. Tedavi

Egzersiz:

Sarkopeni tedavisinde hiçbir farmakolojik ve davranışsal müdahalenin direnç egzersizleri kadar etkili olduğu kanıtlanamamıştır. Amerikan Spor Sağlığı Yüksekokulu (American College of Sport Medicine) ve Amerikan Kalp Birliği, kas boyutu ve gücünü arttırmak için, tekrarlı maksimal kuvvetin %70-90'nıyla, haftada iki veya daha fazla kesintisiz gün yapılan egzersizi, kırılğan yaşlılarda bile, uygun tedavi yoğunluğu olarak önermiştir (338). Direnç egzersizleri, kas gücünü belirgin olarak arttırırken, kas boyutunda, kas gücündeki artışa göre orta dereceli bir artış sağlar. Büyük çoğunluğu motor ünit yolaklarının adaptasyon ile oluşan egzersizin sağladığı kas gücündeki artış etkisi (339) sonrasında kullanılmaya bağlı olarak çabuk bir şekilde kaybolur (340). Birçok çalışma, direnç egzersizleriyle elde edilen etkilerin, haftada bir gün olarak devam ettirilen programlarla korunabileceğini göstermektedir (341).

Yaşlı bireyler uzun vadeli egzersiz programlarına katılabilir fakat özellikle kırılğan yaşlılarda direnç egzersiz programı ve içeriğini hazırlamak klinisyenler için zorlu olabilir. Özellikle frajil yaşlı bireyler için, daha güvenli, basit ve etkili olabilecek tüm vücut vibrasyon egzersizleri gibi yeni egzersiz programları düşünülebilir (342, 343). Bununla birlikte, vibrasyon egzersizlerinin eklemler ve kardiyovasküler sistemle ilgili olumlu etkileri bildirilmişse de etkinlikleri ve güvenliklerini onaylayan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Aktif bir hayatın desteklenmesi sarkopeninin fonksiyonel etkilerini azaltmaya yardımcı olurken direnç egzersizleri, şu an için sarkopeninin önlenmesi ve tedavisi için en iyi yaklaşım olarak görülmektedir.

Nutrisyonel Destek:

Zayıf, fazla kilolu veya obez olsunlar, yaşlı bireylerde kilo kaybı, kas kütlelerinde kayıp ve mortalitede artış ile sonuçlanabilir (344). Yetersiz protein alımı, yaşlı bir bireyde, direnç egzersizleriyle kas kütleleri artışı ve kas güçlendirmesi için bir engeldir. Özellikle kırılğan yaşlı bireylerde artmış protein alımı (0,8 mg/kg gün) sarkopenik süreci azaltmak için önerilmektedir (345).

Yüksek protein alımı, yaşlılarda anlamlı derecede artmış yağsız beden kitlesi ile ilişkilidir (346) ancak malnütrisyon yokluğunda protein takviyesinin tek başına veya egzersizlerle beraber kas kütlesi ve gücü üzerinde etkisi net değildir. Yeni tedavi yaklaşımı olarak, esansiyel aminoasitler (lösin) gibi spesifik besin takviyelerinin, anabolik etkileri olduğu düşünülmektedir (347). Yaşlılarda esansiyel aminoasitler, protein sentezini stimüle ederken, esansiyel olmayan aminoasitlerin, esansiyel aminoasitlerin bu etkisine ek bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir (348). Genç bireylerde direnç egzersizlerine ve esansiyel aminoasit alımına cevaben gelişen akut protein sentezi benzerken, yaşlılarda gecikmelidir (349). Lösin, fizyolojik konsantrasyonların üstünde protein sentezini stimüle eder ve bu etkisini doğrudan mRNA translasyonunu başlatarak sağlıyor olabilir (347), bu nedenle diyetle alınan aminoasit türü ve miktarı, protein sentezinin stimülasyonu ile ilgili önemli faktörlerdir. Lösinde zengin bir kaynak olan whey içeren protein takviyeleri sarkopeninin önlenmesi için muhtemel güvenli bir stratejidir (350).

Protein takviyesinin sıklığı protein sentezini iyileştirmek açısından önemlidir. Yüksek miktarda tek öğün aminoasit takviyesinin, aralıklı takviyeye göre anabolik etkileri arttırmada çok daha etkili olduğu bulunmuştur (351). Postprandiyal protein sentezinin artırılmasının diğer bir yolu da hızlı sindirilen proteinlerin 'Fast proteins' kullanılmasıdır (352) ancak henüz bu yaklaşımın kas kütlesi ve kas gücü üzerindeki faydasını destekleyen randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Kas gücü egzersizleri ve protein takviyesinin alım zamanlaması kas dokusu sentezi üzerinde etkili bir faktör olabilir. Protein takviyelerinin hemen direnç egzersizleri sonrası alınmasının, egzersiz periyotları arasında alınmasına göre, quadriceps kesit alanında %25 artış sağladığı bildirilmiştir (353).

Yeterli miktarda esansiyel mineral, yağ asidi ve aminoasit içeren dengeli bir diyet, düzenli aralıklarla aerobik ve direnç egzersizleriyle, aktif ve sağlıklı bir yaşam tarzı ile sarkopeni ve kronik hastalık prevalansı azaltılabilir gibi görünmektedir.

Hormonal tedaviler

Testosteron:

Yaşlılarda testosteron takviyesinin kas kütlesi ve gücü üzerindeki etkisiyle ilgili tutarsız ve sonuçlanmamış veriler bulunmaktadır. Testosteron suprafizyolojik dozlarda direnç egzersizleriyle beraber genç bireylerde, kas kütlesi ve gücünde artış sağlamıştır (354). Bazı müdahale çalışmalarında yağsız beden kütlesinde (lean body mass-LBM) mütevazı bir artış sağlandığı ancak, kas gücünde hiç artış saptanmadığı bildirilmiştir (355). Kas gücünde artış bildiren çok az çalışmada da, artışın büyüklüğü, direnç egzersizleriyle elde edilene göre daha azdır. Testosteronun LBM'de ve kas gücündeki anabolik etkisi, yaşlı bireylerde daha zayıf görünmektedir (355).

Testosteron, prostat spesifik antijen, hematokrit artışı, kardiyovasküler riskler gibi potansiyel riskler ile mevcut verilere göre fiziksel performans ve fonksiyon üzerindeki etkileri karşılaştırıldığında, sarkopeni tedavi önerilerinde yer almamaktadır (356). Yüksek testosteron dozları, prostat kanseri riski nedeniyle randomize kontrollü çalışmalarda kullanılamamıştır (357).

DHEAS ile yapılan çalışmalarda kas gücünde artış bildirilmemiştir (355).

7 α -methyl-19-nortesterone (MENT ya da trestolone) gibi yeni sentetik anandrojen modülatörleri, testosteronun potansiyel alternatifleridir, ancak henüz randomize kontrollü çalışmaları bulunmamaktadır. MENT ile ratlarda yapılan çalışmalarda kemik ve kas üzerinde anabolik etkiler saptanırken (358), prostat üzerindeki negatif etkilerinin minimal olabileceği bildirilmektedir.

Selektif androjen reseptör modülatörleri (SARMs) ile kas dokusu üzerinde testosterona benzer etkiler görülürken, yan etki gözlenmemiştir (359). SARMs'lar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Büyüme Hormonu:

Hipopituitarizmli genç bireylerde BH, kas gücü ve kütlesinde artış sağlar ancak BH eksikliği olan ve replasman alan yaşlı bireylerde, direnç egzersizleriyle dahi kas kütlesi ve kas gücünde artış saptanmamıştır (355). BH replasmanı, yetersiz beslenmiş kişilerde mortaliteyi arttırabilir (360) ve atralji, ödem, insülin direnci ve kardiyovasküler potansiyel yan etkileri sıktır (259). Bugüne kadar sarkopeni tedavisinde BH replasmanını destekleyen çok az çalışma bulunmaktadır. BH, IGF-1 ilişkili mRNA üretimini uyarır ve miyoplastik hücrelerde cytokine signaling 2 (SOC-2)'yi arttırır (361). SOC-2, BH'nin temel modülatörüdür (362) ve sitokinle uyarılabilen, sitokin üretimini negatif feedback ile inhibe edebilen bir proteindir. SOC-2 sistemi gelecekte sarkopeni için terapötik hedeflerden biri olabilir

IGF-1'in yaşlılarda kas gücü ve kas kütlesi üzerindeki etkilerini araştıran çalışma sonuçları tutarsızdır. Obez postmenaposal kadınlarda yapılan bir çalışmada BH'nin tek başına veya IGF-1 ile birlikte replasmanının, sadece diyet ve egzersize göre, LBM'de çok daha fazla bir artış, FM'de de çok daha fazla bir düşüş sağladığı gösterilmesine (363) rağmen bu bulguların klinik uygulaması, güvenlik sorunları nedeniyle kısıtlıdır. Son çalışmalar IGF-1'in erkeklerde prostat kanseri ile ilişkili olduğu, kadınlarda premenaposal meme kanseri, her iki cinsiyette de akciğer ve kolorektal kanser ile ilişkili olduğunu göstermiştir (364).

Günümüzde çoğunun fizyolojik ve patofizyolojik etkileri bilinmemekle birlikte birçok IGF bağlanma proteini saptanmıştır. Bunlardan IGFBP-5'in, miyogenez için önemli bir modülatör olduğu bildirilmektedir (365) ve IGFBP-5 ve diğer IGF bağlanma proteinleri, gelecekte sarkopeni için önemli tedavi hedefi olabilirler.

Östrojen ve Tibolon:

Son dönemde yapılan derlemelerde, tibolonun hem kas gücü hem de yağsız beden kütlesini arttırıp, yağ oranında azalma sağladığı, östrojenin ise kas gücünde artış sağladığı bildirilmektedir (262). Tibolon, östrojenik, androjenik ve progesteronik etkileri olan sentetik steroid ilaçtır. Hormon replasman tedavileri ve

tibolonun, kas hücrelerindeki intranükleer reseptörleri ile etkili olduğu düşünülmektedir (366). Tibolonun, kas hücrelerindeki androjen reseptörlerine bağlanarak serbest testosteron ve BH düzeylerini arttırdığı gösterilmiş olsa da yaşlı bireylerdeki olumlu sonuçları gösteren çalışma henüz bulunmamaktadır.

Diğer tedaviler

Miyostatin:

Miyostatin son dönemde keşfedilen kas büyümesinin doğal inhibitörüdür (367) ve miyostatin genindeki mutasyonların insan ve hayvanlarda kas hipertrofisi ile sonuçlandığı gösterilmiştir (368). Miyostatinin antagonize edilmesinin, yaşlı farelerde satellit hücre proliferasyonunu artırarak kas dokusu rejenerasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (368). Sigara insanlarda miyostatin ekspresyonunu artırarak protein sentezini bozmaktadır (369). Follistatin ve caveolin-3 gibi miyostatin inhibitörleri, sarkopeni için potansiyel terapötik hedeflerdir (370). Miyostatinin rekombinant antikorları, randomize kontrollü çalışmalar ile müsküler distrofi insanlarda test edilmiş olup, miyostatinin etkisini azaltan, çözülebilir-solubl aktivin tip IIB reseptörü çalışmaları devam etmektedir (371). Tüm bu çalışmalar gelecek sarkopeni tedavisi için anlamlı olabilir.

D vitamini:

Toplumda ve bakım evlerinde kalan yaşlılarda, günlük 700- 800 IU D vitamini takviyesi, kalça kırığı ve düşme riskini azaltmaktadır (372); altta yatan mekanizma, kas gücünü arttırması olabilir. D vitamini eksikliğinde gelişen, baskın olarak tip 2 lifleri içeren kas atrofisi, Janssen ve ark. tarafından gösterilmiştir (373) fakat D vitamini takviyesinin sarkopeni gelişimini önleyip önlemediği, ayrıca D vitamini ve kalsiyumun kas kütlesi ve fonksiyonu üzerindeki etkileri halen araştırılmaya devam etmektedir.

Anjiyotensin II Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Anjiyotensin II dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin sarkopeniyi engellediğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır (374). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu, sarkopeni gelişimiyle ilişkili olabilir. Anjiyotensin II proinflamatuvar sitokin üretimini artırarak sarkopeni için bir risk oluşturuyor olabilir ve ACE inhibitörleri, anjiyotensin II'nin vasküler kas hücrelerindeki miktarını azaltır (375). ACE inhibitörlerinin inflamatuvar belirteçlerde sağladıkları bu azalma, mikrovasküler endotelyumda iyileşme, daha iyi kan akışı ve sonunda da kas kaybında azalma ile sonuçlanıyor olabilir (376). ACE inhibitörleri, iskelet kaslarındaki ağır miyozin zincir kompozisyonunu değiştirerek, egzersiz toleransını iyileştiriyor olabilir (377). ACE geni polimorfizmlerinin, egzersiz sonrası kasın anabolik yanıtı ve kas verimliliği üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (378).

Kreatin:

Kreatin takviyesi ile kas içi kreatin ve fosfokreatin düzeylerinde artış sağlanarak, direnç egzersizlerine toleransın artırılması ve kas sentezinin uyarılması amaçlanır (379). Bu konuda yapılmış az sayıda çalışmada tutarsız sonuçlar elde edilmiştir, kreatin takviyesinin etkilerinin anlaşılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sitokin İnhibitörleri:

Yaşla ilişkili inflamatuvar sürecin sarkopeni gelişiminde önemli bir faktör olduğu ve antiinflamatuvar ilaçların sarkopeni başlangıcını veya ilerlemesini engelleyebileceği düşünülmektedir. Talidomid gibi sitokin inhibitörlerinin, AIDS hastalarında kilo alımı ve yağsız doku anabolizmasında artış sağladığı gösterilmiştir (380). TNF- α 'nın invitro olarak kas atrofisine yol açtığı gösterilmiştir, bu nedenle anti-TNF- α antikollarının sarkopeni için bir alternatif tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir (381).

Epidemiyolojik çalışmalar, antiinflamatuvar özelliği olan omega 3'ten zengin yağlı balık tüketiminin sarkopeniyi önlemede faydalı olabileceğini göstermektedir (382).

Apoptoz:

İnsan çalışmalarında sarkopeni patogeneğinde apoptozun rolü ile ilgili kanıtlar yetersiz olsa da, deneysel çalışmalar apoptozun kas kaybında belirleyici faktör olabileceğini göstermektedir, bu nedenle kaspaz inhibitörleri gelecek için muhtemel bir tedavi seçeneği olabilir. Apoptozun geri dönüşümlü olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır; egzersiz ile iskelet kası apoptozunun geri çevrilebildiği (383) veya kalori kısıtlaması ile TNF- α tarafından stimüle edilen apoptoz yollarının azaldığı (384) gösterilmiştir.

Karotenoidler gibi redoks modölatörlerinin, kas gücü kaybı, fonksiyonel kısıtlılıklar ve özürlülük durumunu etkileyen önemli faktörler oldukları düşünülmektedir (385). Gelecekte bu moleküller ile ilişkili klinik çalışmalar süreç üzerindeki etkilerinin gösterilebilmesi için gerekmektedir.

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, 1 Mart 2020 ve 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda yapıldı. Modifiye New York Kriterleri'ne göre tanı almış, rutin tetkikleri yapılarak kontrole gelen, kliniğimizde takipli, 18-68 yaş arası 102 AS hastası çalışmaya dahil edildi.

Çalışma için Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'dan onay alındı (17.02.2020). Çalışma boyunca Helsinki Deklarasyonu ilkerine bağlı kalındı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi. Çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler çalışmaya dahil edildi ve hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaş üstü olmak
- Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı almak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Belirlenen yaş aralığının dışında olanlar
- Eşlik eden diğer inflamatuvar romatolojik hastalığı olanlar
- Nörolojik, endokrinolojik, kronik akciğer hastalığı olanlar
- Gastrointestinal cerrahi anamnezi olanlar
- Ağır D vitamini ve B12 vitamin eksikliği saptananlar
- Hastanın çalışmayı kabul etmemesi
- AS dışında diğer kronik hastalığı olanlar

Hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu, sigara ve alkol kullanımı, operasyon öyküleri, AS ve diğer romatolojik hastalık aile öyküleri, hastalık süreleri, mevcut tedavileri (anti-TNF, NSAİİ, sulfasalazin), kontrol amaçlı istenen son ESH, CRP, hemoglobin düzeyleri, sistemde bulunan HLA-B27 sonuçları kaydedildi. Meslekler, beden gücüyle çalışanlar

'manuel', beden gücüyle çalışmayanlar 'nonmanuel' olmak üzere 2 gruba kategorize edildi. CRP ve sedim değerleri yaş ve cinsiyete göre hesaplanarak, yüksek ve düşük olarak belirtildi. HLA-B27 sonuçları negatif ve pozitif olarak kaydedildi. Katılımcıların boy ve kiloları düzenli olarak standardize edilen stadiometre ile hafif giyeceklerle ve ayakkabısız olarak ölçüldü. Beden kitle indeksi (BMI), kilogram cinsinden ağırlığın, metre cinsinden boyun karesine bölümü ile kg/m^2 olarak hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre zayıf, normal, fazla kilolu ve obez olarak sınıflandırıldı. VAS skorları, BASMI, BASDAI, BASFI gibi hastalık aktivite ve disabilite skorları hesaplandı. BASDAI skoru 4'ün altında inaktif, 4'ün üzerinde aktif hastalık olarak kabul edildi.

Tüm katılımcılar HAQ ve Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi – Kısa Form (IPAQ) ile değerlendirildi. Kas gücü, valide edilmiş protokol ile Jamar marka bir hidrolik el dinamotresi kullanılarak, el kavrama gücü ölçümü ile değerlendirildi. El kavrama gücü, katılımcılar dik postürde oturur pozisyonda, kolları bedenlerine bitişik, dirsekler 90 derece fleksiyonda ve bilek nötral pozisyondayken ve her iki elden ölçüldü. Katılımcılardan ikişer dakika arayla 3 kez maksimum kavrama kuvveti uygulamaları istendi. Ölçülen en yüksek değer kavrama kuvveti olarak belirlendi. Ölçülen değer kadınlarda 16, erkeklerde ise 27kg'ın altında ise düşük olarak değerlendirildi.

Vücut kompozisyonu, Tanita BC-418MA model BIA cihazı ile değerlendirildi. Yağsız beden kitlesi BIA ile ölçülüp, iskelet kası kütlesi; $\text{SMM (kg)} = 0.566 * \text{LBM}$ eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır. SMI, iskelet kası kütlesinin, boyun karesine oranı ile kg/m^2 cinsinden hesaplanmıştır. SMI erkeklerde 8.87 kg/m^2 , kadınlarda 6.42 kg/m^2 altında ise düşük olarak kabul edildi.

Fiziksel performans 4 metre yürüme hızı testi ile değerlendirildi. Katılımcılardan, 4 metre işaretli mesafede normal yürüme hızlarıyla yürümeleri istendi. Her iki cinsiyette de, 0,8 m/sn altındaki yürüme hızı düşük olarak değerlendirildi.

Hastalar bu değerlendirmeler sonucunda sonuçlara göre sadece el kavrama güçsüzlüğü olanlar 'muhtemel sarkopeni grubu, el kavrama güçsüzlüğü ve kas

kütlesinde azalma saptanan hastalar ‘sarkopenik grup’ ve her iki parameterinin de normal olduğu ‘sarkopenik olmayan grup’ olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

VAS:

Ağrının değerlendirilmesi için kullanılan bir skaladır. Düz beyaz bir kağıt üzerine horizontal düzlemde 10 cm’lik bir çizgi çizildi ve aralıklar 1’er cm olacak şekilde numaralandırıldı. Hastalara skalanın sol ucunun giderek azalan, sağ ucunun giderek artan ağrıyı ifade ettiği belirtildikten sonra en soldaki ucunun ağrının olmadığı, en sağdaki ucunun ise dayanılmaz ağrıya karşılık geldiği belirtildi. Hastanın, o anda var olan ağrısının şiddetini düşünerek, ağrısına en yakın olan numarayı işaretlemesi istendi.

BASDAİ:

Hastalardan, AS’nin 5 temel semptomunu (yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişlik, lokalize hassasiyet-entezit, sabah tutukluğu süresi, sabah tutukluğu şiddeti) sorgulayan, 6 adet soruyu geçtiğimiz haftasını göz önünde bulundurarak, ilk beş soruya, 0 “yok” ile 10 “çok şiddetli” arasında olacak şekilde puan vermesi, altıncı soruda uyandıktan sonra sabah tutukluğunun ne kadar sürdüğünü belirtmesi istendi. Sabah tutukluğu yok ise 0, 1 saat ise 5, 2 saatten daha fazla sürüyor ise 10 puan ya da bu puanlar arasında hastanın kendi sabah tutukluluk süresine denk gelen puan karşılığı yazıldı. Beşinci ve altıncı sorulardan elde edilen puanların ortalaması ile ilk dört sorudan elde edilen puanlar toplanıp elde edilen puanın beşe bölünmesi ile hastaların BASDAI skoru (0-10) hesaplandı.

BASMI:

BASMI hesaplanması için, servikal rotasyon, tragus-duvar mesafesi, lateral fleksiyon, modifiye Schober, intermalleolar mesafe ölçülerek kaydedildi. Her bir parametre için, ölçümlere karşılık gelen 0 ile 10 arasında değerler toplanıp 10’a bölünerek sonuçlar elde edildi.

BASFI:

Hastaların fonksiyonel kapasite değerlendirilmeleri, BASFI ölçütü kullanılarak yapıldı. Hastalara 10 adet günlük yaşam aktivitelerinden soru soruldu, bu aktiviteyi gerçekleştirirken ne kadar zorlandıklarına 0 ile 10 arasında puan vermeleri istendi. Elde edilen skorlar toplanıp, ortalaması alınarak elde edilen BASFI skorları kaydedildi.

HAQ:

8 alt kategoriden ve 20 sorudan meydana gelen bu anket, günlük yaşam aktivitelerini, bireyin fiziksel fonksiyonlarındaki kısıtlılıkları değerlendirerek, hastalık sürecinin yol açtığı yapısal hasarın değerlendirilmesini sağlayan bir ölçektir. Bu skorlamada yardımcı alet kullanımı ve başka bir kişiden istenen yardım da dikkate alınmaktadır. Katılımcılardan sorular ile ilgili aktiviteyi yapabilme durumlarına göre derecelendirmeli yanıt vermesi istendi (0: rahatça yapıyorum, 1: biraz zorlanarak, 2: çok zorlanarak, 3: hiç yapamıyorum). Her bölüm ayrı ayrı skorlanıp, 8 bölümün skorunun ortalaması alınarak 0-3 arasında değişebilen tek bir HAQ skoru belirlendi.

IPAQ:

Son 7 günde oturma, yürüme, orta ve şiddetli düzeyde aktivitelerle harcanan zamanı değerlendiren, fiziksel aktivite düzeyini ölçen 7 soruluk bir ankettir. İstirahat halindeyken her kişi bir kg başına bir dakikada 3,5 ml oksijen tüketmektedir (1 MET=3,5 ml/kg/dk). Şiddetli fiziksel aktivitede 8,0 MET, orta dereceli fiziksel aktivitede 4,0 MET, yürüme ile 3,3 MET harcandığı kabul edilir. Anketin puanlanmasında yürüme, orta şiddetli aktivite ve şiddetli aktiviteler süre (dakikalar) ve frekans (günler) olarak MET-dk/hf şeklinde toplandı. Oturma için harcanan zaman, ayrı bir soru olarak değerlendirildi. Bu anketin Türkçe validasyon çalışması Sağlam ve ark. tarafından yapılmıştır (386).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapıldı ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alındı.

Sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler bakımından grup karşılaştırmaları One-Way ANOVA ve post hoc LSD test ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis ve post hoc Dunn test ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare veya Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Sürekli değişkenler dağılımlarına bağlı olarak, mean \pm standart sapma veya median, interquartile range, min-max şeklinde, kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde özetlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 18 ile 68 yaş arasında (ortalama yaş: 42,2) olan toplam 102 AS'li hasta alındı. Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te bu hastaların özellikleri gösterildi.

Tablo 4. 1: Hastaların Özellikleri 1

Yaş	41,74±10,65
Cinsiyet	
Erkek	66 (%64,7)
Kadın	32 (%35,29)
Eğitim	
İlkokul	42 (%41,17)
Ortaokul	28 (%27,45)
Lise	14 (%13,72)
Üniversite	18 (%17,64)
Meslek	
Manuel (beden gücüyle çalışanlar)	79 (%77,4)
Nonmanuel (beden gücüyle çalışmayanlar)	23 (%22,5)
Sigara	
Hiç kullanmamış	42 (%41,17)
Bırakmış	10 (%9,8) (9,6 paket/yıl)
Kullanıyor	50 (%49) (13,8 paket/yıl)
Alkol	
Kullanıyor	16(%15,6)
Kullanmıyor	84(82,35)

Tablo 4. 2: Hastaların Özellikleri 2

BASDAI	3,87
Aktif	47 (%46,07)
İnaktif	55 (% 53,9)
BASFI	4,55
BASMI	3,99
VAS	4,4
HAQ	0,19
IPAQ MET-dk/hf	2004,78
IPAQ oturma süresi (gün)	625,53
El kavrama kuvveti (kg)	29,4
Yürüme hızı (m/sn)	1,07
BMI (kg/m²)	27,47±5,41
Normal	37 (%36,27)
Fazla kilolu	37 (%36,27)
Obez	28 (%27,48)
LBM (kg)	52,26
SMM (kg)	29,41
SMI (kg)	10,79
Sarkopenik	7,5
Muhtemel sarkopenik	11,37
Sarkopenik olmayan	11,58
Kas kalitesi (kg/ m²)	1,14

Tablo 4. 3: Hastaların Özellikleri 3

Hastalık süresi (ay)	92,97 ± 64,12
Tedavi süresi (ay) (Aldıkları son tedavi)	40,47 ± 34,59
İlaç Kullanımı Sulfasalazin/NSAİİ Anti-TNF Sekukinumab	14 (% 13,72) 79 (% 77,45) 9 (% 8,82)
AS Aile öyküsü	21 (20,58)
HLAB27 pozitif	44 (% 43,13)
CRP (mg/dl) Negatif Pozitif	1,06 mg/dl 67 (% 65,68) 35 (% 34,31)
Sedim (mm/saat) Negatif Pozitif	22,76 mm/saa 68 (% 66,6) 34 (% 33,33)
Hemoglobin (mg/dl) Kadın Erkek	13,78 12,4 14,54

12 hastada (%11,76) muhtemel sarkopeni, 8 hastada (%7,8) sarkopeni saptanırken, 82 hastada (%80,39) kas kütlesi normaldi. Grupların sarkopeni değerlendirme parametrelerinin özellikleri Tablo 4.4'te özetlendi.

Tablo 4. 4: Hastaların Sarkopeni Değerlendirme Parametrelerine Göre Özellikleri

	Sarkopeni Olmayan (n=82) (%7,8)	Muhtemel Sarkopeni (n=12) (% 11,76)	Sarkopeni (n=8) (%80,39)	p
El kavrama kuvveti	43 (20) [20-68] ^a	16 (12) [10-26] ^b	24 (11) [12-26] ^b	<0,001
Yürüme hızı	1,16±0,19 ^a	0,93±0,25 ^b	1,08±0,26 ^{ab}	0,002
LBM	58,37±10,49 ^a	55,72±9,85 ^a	36,59±7,48 ^b	<0,001
SMM	33,06±5,93 ^a	31,10±5,45 ^a	20,72±4,21 ^b	<0,001
SMI	11,59±1,38 ^a	11,37±1,92 ^a	7,50±1,17 ^b	<0,001
Kas kalitesi	1,23±0,27 ^a	0,71±0,31 ^b	0,95±0,30 ^b	<0,001

Sarkopenik grupta ortalama yaş 59,9 iken, muhtemel sarkopeni grubunda 46,4, sarkopenik olmayan grupta ortalama yaş 39,3'tü. Hastaların yaş ortalamaları 3 grup arasında anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0,001$). Yaş ortalaması, sarkopeni ve muhtemel sarkopeni grubunda, sarkopenik olmayan gruba göre, sarkopeni grubunda, muhtemel sarkopeni grubuna göre daha yüksekti (Tablo 4.5).

Gruplar arasında cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek sınıflandırması (manuel, nonmanuel) açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Gruplar arasında sigara, alkol kullanımı, ekstraartiküler tutulum, AS aile öyküsü benzer orandaydı (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5: Hastaların Demografik Verileri, Özgeçmiş Özellikleri

	Sarkopeni Olmayan (n=82)	Muhtemel Sarkopeni (n=12)	Sarkopeni (n=8)	p
Yaş	39,3±9,1 ^a	46,4±10,1 ^b	59,9±6,1 ^c	<0,001
Cinsiyet				
Erkek	54 (65,9)	6 (50,0)	6 (75,0)	0,466
Kadın	28 (34,1)	6 (50,0)	2 (25,0)	
Eğitim				
İlkokul	31 (37,8)	5 (41,7)	6 (75,0)	0,277
Ortaokul	10 (12,2)	2 (16,7)	2 (25,0)	
Lise	25 (30,5)	3 (25,0)	0 (0,0)	
Üniversite	16 (19,5)	2 (16,7)	0 (0,0)	
Meslek				
Manuel	62 (75,6)	10 (83,3)	7 (87,5)	0,742
Non manuel	20 (24,4)	2 (16,7)	1 (12,5)	
AS Aile öyküsü	17 (20,7)	1 (8,3)	3 (37,5)	0,308
Sigara				
Hiç kullanmamış	33 (40,2)	6 (50,0)	3 (37,5)	0,082
Bırakmış	6 (7,3)	1 (8,3)	3 (37,5)	
Kullanıyor	43 (52,4)	5 (41,7)	2 (25,0)	
Sigara (Paket/yıl)	11 (16) [1-40]	20 (26) [3-40]	20 (31) [9-40]	0,371
Alkol	12 (14,6)	3 (25,0)	1 (12,5)	0,684

Hastaların AS için mevcut kullandığı ilaçlar değerlendirildi. 14 hasta sulfasalazin ve/veya NSAİİ (%13,72) kullanıyordu, 79 hasta anti-TNF grubu ilaç (%77,45), 9 hasta da sekukinumab (%8,82) kullanıyordu. Hastaların kullandıkları

ilaçlar açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4. 6: Hastaların AS için Kullandığı İlaçlar

	Sarkopeni Olmayan (n=82)	Muhtemel Sarkopeni (n=12)	Sarkopeni (n=8)	p
Sulfasalazin/NSAİİ	12 (14,6)	12 (14,6)	0 (0,0)	0,064
Anti-TNF	66 (80,5)	7 (58,3)	6 (75,0)	
Adalimumab	18	2	0	
Etanercept	14	3	2	
Golimumab	24	2	1	
Sertolizumab	6	0	0	
İnfliksimab	4	0	3	
Sekukinumab (IL-17 inhibitörü)	4 (4,9)	3 (25,0)	2 (25,0)	

Hastaların ESH, CRP düzeylerinin ortalaması, sarkopenik ve muhtemel sarkopenik grupta daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). HLA-B27 pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Hemogloblin düzeyleri muhtemel sarkopeni ve sarkopeni grubunda, sarkopenik olmayan gruba göre anlamlı düşüktü ($p<0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4. 7: Hastaların Labarotuvuar Sonuçları

	Sarkopeni Olmayan (n=82)	Muhtemel Sarkopeni (n=12)	Sarkopeni (n=8)	p
CRP	0,37 (0,82) [0,00-5,92]	0,84 (1,95) [0,02-13,92]	0,78 (5,96) [0,14-11,79]	0,094
CRP yüksek	25 (30,5)	6 (50,0)	4 (50,0)	0,240
ESH	14 (17) [1-94]	21 (52) [8-107]	26 (41) [2-109]	0,090
ESH yüksek	25 (30,5)	5 (41,7)	4 (50,0)	0,397
HLAB27 pozitif	34 (41,5)	5 (41,7)	6 (62,5)	0,570
Hemoglobin	14,05±2,08 ^a	12,51±2,09 ^b	12,98±1,71 ^b	0,031

Sarkopenik ve sarkopenik olmayan grup arasında hastalık süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. Sarkopenik grupta ortalama hastalık süresi, muhtemel sarkopeni grubuyla anlamlı bir fark saptanmamakla beraber, her iki gruptan da uzundu ($p<0,05$). Gruplar arasında ortalama mevcut tedavi süreleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. VAS ve BASDAİ skorları, muhtemel sarkopeni grubunda istatistiksel anlamlı düzeyde ($p<0,05$), sarkopeni grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla ($p>0,05$) beraber, sarkopenik olmayan gruba göre daha yüksekti. BASMI değerleri sarkopenik grupta, diğer iki gruptan, muhtemel sarkopeni grubunda ise sarkopenik olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Ekstraartiküler tutulum açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4. 8: Hastalık Özellikleri ve Aktivasyon Değerlendirmesi

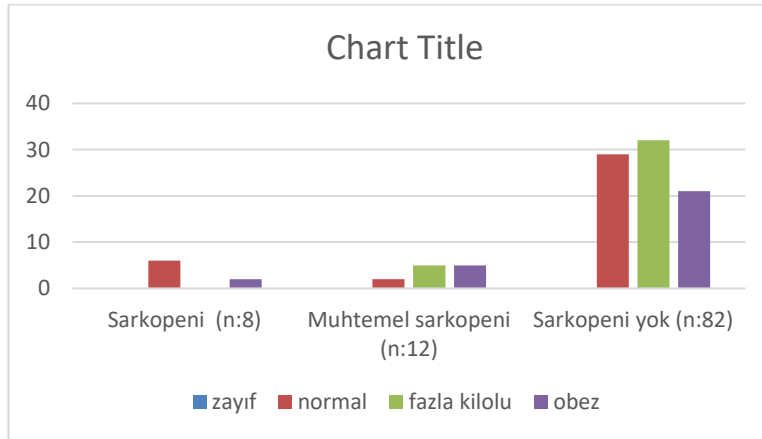
	Sarkopeni Olmayan (n=82)	Muhtemel Sarkopeni (n=12)	Sarkopeni (n=8)	p
Hastalık süresi	66 (84) [12-240] ^a	108 (77) [24-156] ^{ab}	144 (206) [360-288] ^b	0,014
Tedavi süresi	28 (33) [1-144]	25 (53) [15-120]	39 (68) [3-123]	0,808
VAS	3 (3) [0-7] ^a	5 (2) [3-7] ^b	4 (4) [0-7] ^{ab}	0,004
BASDAI	3,60±1,81 ^a	5,12±1,47 ^b	4,88±2,48 ^{ab}	0,010
BASDAI aktif	31 (37,8) ^a	11 (91,7) ^b	5 (62,5) ^{ab}	0,001
Ekstraartiküler tutulum				
Üveit öyküsü	10 (12,2)	2 (16,7)	2 (25,0)	0,742
Periferik artrit	18 (22,0)	6 (50,0)	3 (37,5)	0,083
İBH	7 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,479

HAQ skoru, BASFI, IPAQ oturma süresi sarkopenik ve muhtemel sarkopenik grupta, sarkopenik olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). IPAQ MET-dk/hf ortalaması ise muhtemel sarkopenik ve sarkopenik grupta, sarkopenik olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$). BMI değerleri muhtemel sarkopenik ve sarkopenik olmayan grupta daha yüksekti ancak gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.9). BMI sınıflarının gruplara göre dağılımı Şekil 4 ve Tablo 4.10'de gösterildi.

Tablo 4. 9: Hastaların Fiziksel Durum, Fonksiyon ve Aktivite Düzeyleri

	Sarkopeni Olmayan (n=82)	Muhtemel Sarkopeni (n=12)	Sarkopeni (n=8)	p
HAQ	0,055 (0,140) [0,000-0,350] ^a	0,220 (0,255) [0,010-0,500] ^b	0,220 (0,295) [0,000-0,460] ^b	0,001
BASFI	2,66±1,85 ^a	5,46±2,29 ^b	4,90±2,18 ^b	<0,001
IPAQ MET-dk/hf	2726 (3329) [0-7812] ^a	666 (986) [0-2544] ^b	594 (1013) [198-3066] ^b	<0,001
IPAQ oturma süresi	540 (270) [180-1082] ^a	675 (338) [450-1080] ^b	675 (540) [270-1080] ^b	0,039
BMI	27,46±5,16	29,66±5,21	24,34±7,15	0,097

Şekil 4: BMI Kategorilerine Göre Sarkopeni Dağılımı



Tablo 4. 10: BMI Kategorilerine Göre Sarkopeni Dağılımı

	Sarkopeni Olmayan (n=82)	Muhtemel Sarkopeni (n=12)	Sarkopeni (n=8)
Normal $18,5 \leq x < 25$	29 (% 35,4)	2 (% 16,7)	6 (% 5,0)
Fazla kilolu $25 \leq x < 30$	32 (% 39,0)	5 (% 41,7)	0 (0,0)
Obez $x \geq 30$	21 (% 25,6)	5 (% 41,7)	2 (% 25)

5. TARTIŞMA

Sarkopeni, kas gücü ve fonksiyonel kapasitede azalma ile sonuçlanan kas kütlesinde ilerleyici kayıpla karakterize bir sendrom olup mobilite bozuklukları, artmış düşme riski, günlük yaşam aktivitelerinde bağımlılık, otonomi kaybı ve mortalite artışı ile sağlık sistemine ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır (2).

Kronik inflamatuvar maruziyet, ağrı ve disabilite sonucu oluşan fiziksel inaktivite nedeniyle AS hastaları sarkopeni gelişimi açısından risk altındadır. AS hastalarının klinik pratikte sık yakınmalarından olan halsizlik, çabuk yorulma ve güçsüzlük şikâyetleri sarkopeni ile ilişkili olabilir ancak AS hastalığının takibinde beden kompozisyonunda meydana gelen değişimler üzerinde sıklıkla durulmamaktadır. Literatürde, AS hastalarında sarkopeni sıklığı ve ilişkili faktörlerin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bunların da sonuçları çelişkilidir (387).

Marcora ve ark. AS hastalarında, DXA ile ölçtükleri kas kütlesinde aynı yaştaki sağlıklı kontrollere göre %12 oranında istatistiksel anlamlılıkta azalma saptamışlardır (12).

Norden ve ark.'nın yaptığı, kas kütlesinin DXA ile ölçüldüğü ve vastus lateralis kasından alınan perkütanöz biyopsi örneklerinin karşılaştırıldığı çalışmada; AS hastalarında sağlıklı kontrollere göre total LBM'de fark bulunmazken, apendiküler LBM'de ve tip 2 kas hücrelerinin kesit alanında istatistiksel anlamlılıkta azalma gösterilmişlerdir (388).

Maghraoui ve ark.'nın AS'li erkek hastalarla sağlıklı kontrolleri karşılaştırdıkları ve kas kütlesini DXA ile ölçtükleri çalışmada; presarkopeni %50,4, sarkopeni oranı ise % 34,3 olarak saptanmış ve bu oranlar sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (13) ayrıca AS hastalarında sağlıklı kontrollere göre LBM'de ortalama 3 kg, ASM'de ise 1 kg/m² düşüş görülmüştür. Bu çalışmada, Baumgartner tanımına göre SMI <7,25 olan hastalar presarkopeni, SMI düşüklüğüne ek olarak düşük kas kuvveti ya da düşük fiziksel performans saptanan hastalar ise sarkopeni olarak tanımlanmıştır.

Song ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Asya Sarkopeni Çalışma Grubu kriterleri ve Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması tabanlı kriterlere göre 60 AS hastasında sarkopeni prevalansı sırasıyla %15 ve %26,7 olarak saptanmış (389). Sarkopeni tanımı, Asya Sarkopeni Çalışma Grubunun önerilerine göre, DXA ile ölçülen kas kütlesi indeksinin (MMI) 7 kg/m² altında olması ve eşlik eden el kavrama kuvvetinin 26 kg'ın altında olması olarak belirlenmiştir.

Barone ve ark.'nın AS, RA ve psöriatik artritli 168 hastada sarkopeni sıklığı ve ilişkili faktörleri araştırdığı, kas kütlesinin BIA ile değerlendirildiği çalışmalarında, AS hastalarında sarkopeni sıklığı %20 ve presarkopeni sıklığı ise %36,3 olarak saptanmıştır (211).

Toussirot ve ark. ise 71 AS hastası ve sağlıklı kontrollerin DXA ile ölçülen LBM ve FM arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (14).

Dos Santos ve ark. beden kompozisyon ölçümlerini DXA ile yaptığı çalışmasında, 39 erkek AS hastası ile sağlıklı kontroller arasında LBM ve vücut yağ oranları açısından istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (15).

Çalışmamızda ise, hastaların %7,8'inde sarkopeni saptandı. EWGSOP 2 tanımına göre muhtemel sarkopeni grubunda değerlendirilen, kas güçsüzlüğü bulunan ancak kas kütlesinde düşüklük saptanmayan hastaların oranı %11,76 bulundu. Bu hastaların ortalama kas gücü sarkopenik gruba göre belirgin derecede düşük saptanmış olup, bu grupta ileride sarkopeni gelişimi açısından risk faktörlerinin belirlenmesi ve hastaların takip edilmesi gerekebilir. Marcora, Norden, Maghraoui, Song, Barone ve ark.'nın yaptığı çalışmalar, AS hastalarında sarkopeni varlığını desteklemekle birlikte bu çalışmalarda sarkopeni oranı çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuştur. Kullanılan sarkopeni tanımı ve kesim noktalarındaki farklılıklar, çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun hastalık süresi, şiddeti, kullanılan tedavilerdeki farklılıklar, çalışma dizaynlarındaki farklılıklar sonuçları etkilemiş olabilir. Toussirot ve Dos Santos'un yaptığı çalışmalarda AS hastalarıyla sağlıklı kontroller arasında fark saptanmamıştır. Toussirot ve ark.'nın çalışma popülasyonu erken hastalıklı, genç hastalardan oluşurken, Dos Santos ve ark. sindezmozofiti olan hastaları dışlamışlardır. Radyolojik tutulum yüksek hastalık

aktivitesi göstergesi olabileceğinden sindezmofitli hastaların dışlanması ve çalışmaya sadece erken evredeki hastaların dahil edilmesi sonuçları etkilemiş olabilir

Sarkopeni sıklığının yaşla artması beklenmektedir, buna karşın Maghraoui ve ark.'nın yaptığı çalışmada, presarkopeni (ortalama yaş: 42,1) ve sarkopeni (ortalama yaş: 42,3) grubunda yaş ortalaması sarkopenik olmayan grupla benzer olduğu görülmüştür (13). Baron ve ark. yaptıkları çalışmada, 60 yaş ve üzerini, sarkopeni için anlamlı artmış risk ile ilişkili bulmuştur (211). Çalışmamızda istatistiksel anlamlılıkta sarkopeni grubunda yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Hastalarımızın yaş ortalaması; sarkopenik grupta 59,9, muhtemel sarkopeni grubunda 46,4, sarkopenik olmayan grupta ise 39,3'tü. Hasta popülasyonumuzda sarkopeni nedeni olarak yaşlanmayla ilgili faktörler etkili olabileceği gibi, yaş ortalamasının nispeten daha genç olması romatolojik inflamatuvar süreçlere maruziyet ile ilişkilendirilebilir. AS hastalarında ortalama başlangıç yaşı gençtir bu nedenle ileri yaş aynı zamanda uzun hastalık süresi anlamına gelebilir.

Uzun hastalık süresi, daha uzun süre inflamatuvar yüke maruziyete neden olarak sarkopeni gelişimine katkı sağlayabilir. Maghraoui ve ark.'nın yaptığı çalışmada, hastalık süreleri, presarkopeni-sarkopeni grubunda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte, sarkopeni olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (11). Song ve ark. yaptıkları çalışmada, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı görülmesine de sarkopenik grupta hastalık sürelerinin sarkopenik olmayan gruba göre daha uzun olduğunu saptamışlardır (390). Aguiar ve ark. SPA'lı hasta grubunda yaptıkları çalışmalarında, hastalık süresi ile MMI arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (393). Hastalık seyri, medikal tedaviler gibi hastaya özgü faktörler, hastalık süresince maruz kalınan kümülatif inflamatuvar süreçleri ve oluşan kayıp miktarını etkileyebilir bu nedenle sonuçlar hasta popülasyonunun özelliklerine göre farklılık gösterebilir. Çalışmamızda, ortalama hastalık süresi sarkopeni grubunda sarkopeni olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Sarkopeni bulgularının hastalık süresi ile orantılı olarak kötüleşmiş olması, AS ilişkili süreçler (kronik inflmasyon, disabilite ilişkili inaktivite) ile sarkopeni arasındaki güçlü ilişkiye işaret edebileceğinden önemlidir.

AS erkek predominant, erkek cinsiyette daha erken başlagıç ve daha kötü seyirle karakterize bir hastalıktır. Bu nedenle sarkopeni sıklığının erkek AS hastalarında daha fazla olması beklenebilir. Vodnizza ve ark. TNF naif AS hastalarının vücut kompozisyonlarındaki cinsiyete bağılı farklılıkları saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada özellikle yüksek hastalık aktivitesine sahip AS tanılı erkeklerde, referans popülasyona göre LBM'yi daha düşük bulmuşlardır (8). Çalışmamızda ise, sarkopeni olan grupta erkek hasta oranı daha yüksek olmasına rağmen, sarkopeni sıklığı açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark görülmedi. Vodnizza ve ark.'nın çalışmasında, TNF-naif hastalar çalışmaya dahil edilmişken, çalışmamızda tüm gruplarda yüksek oranda TNF kullanımı ile hastalık kontrolünün sağlanması, erkek cinsiyet dezavantajını ortadan kaldırmış olabilir. Cinsiyetler arasında sarkopeni şiddetindeki farklılığı, yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrollerden standart sapma ile değerlendirmek daha uygun olabilir.

Literatürde AS tedavisinde kullanılan ilaçların sarkopeni gelişimi üzerindeki etkisinin karşılaştırılabileceği çok fazla çalışma bulunmamaktadır. AS hastalarında anti-TNF tedavilerin beden kompozisyon değişimleri üzerinde etkisinin araştırıldığı iki prospektif çalışma bulunmaktadır. Briot ve ark.'nın yaptığı çalışmada, anti-TNF tedavi alan 106 SPA tanılı hastanın 1. ve 2. yıl takibi sonrasında yapılan ölçümlerde, FM ve LBM'de anlamlı artış saptanmıştır (390). Barros ve ark.'nın AS hastalarında yaptığı çalışmada ise anti-TNF tedavisinin başında sarkopeni oranı %16,6, anti-TNF tedavisinin 6. ay kontrolünde %13,3, 12. ay kontrolünde %6,6, 24. ayda ise %0 olarak bulunmuştur (391). Sarkopeni patogenezindeki kronik inflamatuvar süreçler ve TNF- α 'nın rolü düşünüldüğünde bu çalışma sonuçları açıklanabilir. Maghraoui ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde sarkopenili, presarkopenili ve sarkopeni saptanmayan AS hastalarında anti-TNF tedavi kullanım oranları benzer olduğu görülmüştür (13). Baron ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sarkopeni sıklığı anti-TNF kullanan hastalarda daha fazla bulunmuştur. Bu durum anti-TNF tedavisi kullanan hastalarda sarkopeni patogenezinde yer alan kronik inflamatuvar süreçler dışındaki patogenetik süreçlerin etkisi nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Çalışmamızda, AS tedavisi için kullanılan ilaçlar (sulfasalazin ve/veya NSAİİ, anti-TNF ve sekukinumab) ve hastaların almakta oldukları tedavileri alma süreleri açısından, sarkopeni olan ve olmayan grupta

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızın, kesitsel bir çalışma olması ve hasta popülasyonumuzda anti-TNF kullanan hasta sayısının, diğer tedavileri kullananlara oranla belirgin yüksek olması sebebiyle, çalışmamız neden sonuç ilişkisi ortaya koymada yetersiz kalmış olabilir

Hastalık aktivasyonunu gösteren ESH, CRP, BASDAİ ve VAS skorları gibi parametrelerin yüksekliği sarkopeni ile ilişkilendirilebilir. Aguiar ve ark.'nın yaptığı SARCOSPA çalışmasında, aksiyal hastalık baskın grupta hastalık aktivitesi BASDAİ ile değerlendirilmiş olup BASDAİ ile MMI arasında anlamlı bir kolerasyon saptanmamış ancak cinsiyetler ayrı ayrı değerlendirildiklerinde erkek hastalarda BASDAİ ve MMI arasında orta dereceli anlamlı negatif kolerasyon bulunmuştur (392). Maghraoui ve ark.'nın yaptığı çalışmada gruplar arasında ESH ve CRP düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmezken, BASDAİ değerleri presarkopenik ve sarkopenik grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (13). Çalışmamızda gruplar arasında ESH ve CRP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Ağrı skoru ve BASDAİ değerlerinin, muhtemel sarkopeni grubunda, sarkopeni olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü, sarkopeni grubunda ise, sarkopeni olmayan gruba göre yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. ESH ve CRP düzeyleri diğer durumlardan etkilenebilen, mevcut durumu gösteren parametrelerdir. BASDAİ hastanın son bir haftadaki şikâyetlerin sorgulandığı hastalık aktivasyon ölçeğidir. Ağrı skoru ile hastanın değerlendirme yapılan zamandaki ağrısı sorgulanmıştır. Bahsedilen parametrelerin sürekli yüksek olması sarkopeni gelişimi ile ilişkili olabileceği gibi, tek bir ölçüm ile değerlendirme yapılması kronik bir sürecin sonucu olarak gelişen sarkopeni üzerindeki etkisini göstermede yetersiz kalmış olabilir.

HAQ, BASFI skorları hastalık aktivitesi, hastalık ilişkili inaktivite ve fonksiyonel yetersizlikle ilgili parametrelerdir. Aguiar ve ark.'nın yaptığı SARCOSPA çalışmasında, aksiyal hastalık baskın grupta BASFI, periferik baskın grupta HAQ skoru ile MMI arasında anlamlı bir kolerasyon saptanmamış ancak cinsiyetleri ayrı ayrı değerlendirdiklerinde erkek hastalarda BASFI ve MMI arasında orta dereceli anlamlı negatif kolerasyon görülmüştür (392). Maghraoui ve ark.'nın yaptığı çalışmada, presarkopeni ve sarkopeni grubunda BASFI değerleri daha yüksek olmakla beraber, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (13). An ve

ark.'nın romatizmal ve otoimmün hastalıklarda sarkopeni ile ilgili derlemesinde de, BASDAÍ ve BASFI değerleri, SPA'lar için sarkopeni riski ile ilişkili faktörler olarak saptanmıştır (393). Çalışmamızda HAQ ve BASFI skorları, muhtemel sarkopeni ve sarkopeni grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu durum, uzun süreli yüksek hastalık aktivitesi sonucunda oluşan disabilite ilişkili fonksiyonel yetersizliğin göstergesi olabilir ve bu şekilde sarkopeni patogenezinde yer alıyor olabilir.

BASMI hafif ve orta hastalık aktivitesi ve spinal kolonun fonksiyonel yeteneğini yansıtır. Coulter ve ark.'nın yaptığı çalışmada iyi spinal mobilitenin (BASMI) daha yüksek fiziksel aktivite düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (394). Maghraoui ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise presarkopeni grubu ile olmayan grupta BASMI değerleri benzer saptanmış, sarkopeni grubunda ise sarkopeni olmayan gruba göre BASMI değerleri daha yüksek olmakla beraber, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (13). Çalışmamızda BASMI değerleri sarkopenik grupta anlamlı derecede yüksekti. Bu yüksek değerler, sarkopeni grubunda, uzun süreli yüksek hastalık aktivitesi sonucunda inaktiviteye neden olan hareket kısıtlılığının göstergesi olabilir.

Günümüzde fiziksel inaktivitenin sarkopeni patogenezinde yer alan süreçlerden biri olduğu ve fiziksel aktivitenin artırılmasının sarkopeni riskini azalttığı pek çok çalışmayla gösterilmiştir (233, 395). Fiziksel inaktivite sarkopeniye neden olabileceği gibi, sarkopeninin de fiziksel inaktiviteye neden olabileceği bilinmektedir. Coulter ve ark. AS hastalarında ağrı ve spinal mobilitede kısıtlanma ilişkili fiziksel aktivitede azalma olabileceğini bulmuşlardır (394). Plasqui ve ark.'nın, AS hastalarının fiziksel aktivite düzeyleri ve beden kompozisyonları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmasında, fiziksel aktivite ve beden kompozisyonları objektif yöntemlerle değerlendirilmiş, çalışma sonucunda AS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında LBM ve FM açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, günlük fiziksel aktivite ile LBM arasında pozitif kolerasyon görülmüştür. Çalışmamızda fiziksel aktivite durumunun değerlendirmesinde kullanılan IPAQ MET-dk/hf değerleri sarkopenik grupta anlamlı düzeyde düşüktü. Fiziksel aktivitenin diğer bir göstergesi olan günlük oturma süreleri ise sarkopenik grupta anlamlı derecede daha yüksekti. Hastalık ilişkili fiziksel inaktivitenin süresi ve devamlılığı

gibi hasta ve hastalık karakteristiklerindeki farklılıklar, sonuçlardaki farklılığı açıklayabilir.

Çalışmamızda HLA-B27 pozitifliği, aile öyküsü ve ekstraartiküler tutulumun sarkopeniye katkısı saptanmadı. Literatürde bu parametlerle ilgili karşılaştırma yapabileceğimiz veri bulunamadı.

Sigara miyostatin ekspresyonunu artırarak protein sentezini bozmaktadır (369) ve ayrıca AS hastalarında kötü hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (396). Jo ve ark. yaptıkları çalışmada, halen sigara içen erkek hastalarda hiç içmeyenlere göre sarkopeni riskinin 3 kat arttığını saptamış fakat kadınlarda sigara kullanımı ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (397). Çalışmamızda sigara kullanım durumu açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Kümülatif sigara kullanım miktarı (paket/yıl) ise muhtemel sarkopeni ve sarkopeni gruplarında daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yüksek riskli alkol tüketimi, sarkopeni için risk faktörü olan diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi kronik hastalıklarla yakın ilişkisi ve malabsorbsiyon ile ilişkisi üzerinden sarkopeni patogenezinde etkili oluyor olabilir. Kwon ve ark. postmenapozal kadınlarda, alkol tüketim paterninin sarkopeni ile ilişkisini araştırmak üzere yaptıkları çalışmada, yüksek riskli alkol tüketim grubunda sarkopeni riskini, düşük riskli alkol tüketim grubuna göre 4 kat daha yüksek bulmuştur (398). Çalışmamızda alkol kullanım durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda alkol tüketim miktarı ve paterninin ayrıntılı olarak irdelenmemesi, hasta popülasyonumuzun alkol tüketim sıklığı ve miktarının sarkopeniye neden olabilecek düzeyde olup olmadığına karar verilmesini güçleştirmektedir.

Hemoglobin düzeylerindeki düşüş, AS hastalarında, malnutrisyon ya da kronik inflamasyon nedeniyle ortaya çıkabilir. Hirani ve ark. hemoglobin düzeyindeki 1mg/dl artışın, sarkopeni riskinde anlamlı düşüşle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (399). Bizim çalışmamızda da hemoglobin düzeyleri sarkopenik grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü.

Sarkopeni, vücut ağırlığındaki kayıplarla beraber görülebildiği gibi, obezitenin kas kütleindeki kayıpla beraber olduğu sarkopenik obezite şeklinde de karşımıza çıkabilir. Marcoro ve ark. sağlıklı kontrollere AS hastalarının BMI'ları arasında fark saptamamışken (12), Song ve ark.'nın, SPA hastalarında sarkopeni prevalansı ve ilişkili faktörleri araştırdığı çalışmada BMI değerleri sarkopeni grubunda anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Çalışmamızda sarkopenik olan grupta, muhtemel sarkopenik ve sarkopenik olmayan gruba göre daha düşük BMI değerleri görüldü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. BMI'ya göre normal, fazla kilolu ve obez hastaların gruplardaki dağılımları benzerdi.

Sonuç olarak çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya sadece AS hastaları alınmış olup kontrol grubu yoktur. Hasta grupları sadece tek merkezden toplanmıştır ve sarkopeni grubundaki hasta sayısının azlığı bazı parametrelerin karşılaştırılmasını olumsuz etkileyebilir. Hastaların fiziksel aktivite düzeyleri hastalardan elde edilen subjektif verilere dayanarak belirlenmiştir. Çalışmamız kesitsel bir çalışma olup daha güçlü bir neden-sonuç ilişkisi ortaya koyabilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Sarkopeni primer olarak yaşlanma ile ilişkilendirilse de AS, sekonder sarkopeniye yol açabilecek nedenlerden biri olarak göze çarpmaktadır. Bu çalışma ile kliniğimizde takipli AS hastalarındaki sarkopeni prevalansı ve ilişkili faktörler saptanmıştır.

Çalışmamızda yaş, hastalık süresi, BASFI, BASMI değerleri, HAQ skoru, fiziksel aktivite skorları (IPAQ oturma süresi, IPAQ MET-dk/hf) ve hemogloblin düzeyleri ile sarkopeni arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. BASDAİ ve VAS skorları muhtemel sarkopeni grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır fakat sarkopeni grubunda sarkopenik olmayan gruba göre yüksek olmasına rağmen, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Mevcut AS medikal tedavisi, ESH, CRP düzeyleri, sigara, alkol kullanım durumu açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda AS hastalarının %7,8'inde sarkopeni saptanmıştır. Sarkopeni gelişimi açısından risk altında, el kavrama kuvveti hemcinsleri için belirlenmiş kesim noktalarının altında olan muhtemel sarkopeni grubundaki hasta oranı ise %11,76 olarak saptanmıştır. Sarkopeni özellikle hastalığı aktif, kötü HAQ skorları olan ve fiziksel olarak inaktif AS hastalarında daha fazla saptanmıştır.

Düzenli egzersiz programları ve fiziksel aktivite düzeylerinin artırılması ve hastalık aktivitesinin erken sıkı kontrolü ile sarkopeninin önlenebileceği söylenebilir. Sarkopeninin özellikle sekonder mekanizmalarının anlaşılması, sekonder sarkopeni için tanı kriterlerinin oluşturulması ve bu hasta gruplarında yapılacak olan prospektif çalışmalar ile daha sağlıklı ve güçlü sonuçlar elde edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Braun, Jürgen et Sieper, Joachim.** Ankylosing Spondylitis. *Lancet*. 21 April 2007, Cilt 369, 1379, s. 1379-1390.
2. **Cruz-Jentoft, Alfonso J et Sayer, Avan A.** Sarcopenia. *Lancet*. 29 June 2019, Cilt 393, 10191, s. 2636-2646.
3. **Roubenoff, R et Hughes, V A.** Sarcopenia: current concepts. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. December 2000, Cilt 55, 12, s. M716-24.
4. **Lang, T., et al.** Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporos International*. April 2010, Cilt 21, 4, s. 543-559.
5. **Chhetri, Jagadish K., et al.** Chronic Inflammation and Sarcopenia: A Regenerative Cell Therapy Perspective. *Experimental Gerontology*. March 2018, Cilt 103, s. 115-123.
6. **Smith, Judith A.** Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. *Current allergy and asthma reports*. January 2015, Cilt 15, 1, s. 489.
7. **Marcora, Samuele M, et al.** Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *The American journal of clinical nutrition*. December 2006, Cilt 84, 6, s. 1463-1472.
8. **Vodnizza, Sebastián Ibáñez, et al.** Muscle wasting in male TNF- α blocker naïve ankylosing spondylitis patients: a comparison of gender differences in body composition. *Rheumatology*. September 2017, Cilt 56, 9, s. 1566-1572.
9. **Rall, L C, et al.** Protein Metabolism in Rheumatoid Arthritis and Aging. Effects of Muscle Strength Training and Tumor Necrosis Factor Alpha. *Arthritis & Rheumatology*. July 1996, Cilt 37, 7, s. 1115-1124.
10. **Roubenoff, R et Rall, L C.** Humoral Mediation of Changing Body Composition During Aging and Chronic Inflammation. *Nutrition Reviews*. January 1993, Cilt 51, 1, s. 1-11.

11. **Rall, L C et Roubenoff, R.** Rheumatoid Cachexia: Metabolic Abnormalities, Mechanisms and Interventions. *Rheumatology*. October 2004, Cilt 43, 10, s. 1219-1223.
12. **Marcora, S., et al.** Preliminary evidence for cachexia in patients with. *Rheumatology*. 6 April 2006, Cilt 45, 11, s. 1385–1388.
13. **Maghraoui, Abdellah El, et al.** Is there a relation between pre-sarcopenia, sarcopenia, cachexia and osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis? *BMC musculoskeletal disorders*. 11 July 2016, Cilt 17, s. 268.
14. **Toussirot, E, Michel, F et Wendling, D.** Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. August 2001, Cilt 40, 8, s. 882-888.
15. **Santos, F P Dos, et al.** Whole body and regional bone mineral density in ankylosing spondylitis. *The Journal of Rheumatology*. March 2001, Cilt 28, 3, s. 547-549.
16. **Arnett, FC.** Ankylosing Spondylitis. [kitap yaz.] William J. Koopman ve Larry W. Moreland. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Pennsylvania : Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 1997, s. 1197-1208.
17. **Bohn, Rhonda, et al.** Incidence and Prevalence of Axial Spondyloarthritis: Methodologic Challenges and Gaps in the Literature. *Clinical and experimental rheumatology*. 14 November 2017, Cilt 36, 2, s. 263-274.
18. **Bakland, Gunnstein, et al.** Incidence and Prevalence of Ankylosing Spondylitis in Northern Norway. *Arthritis and rheumatism*. 15 December 2005, Cilt 53, 6, s. 850-855.
19. **Kaipiainen-Seppanen, O, et al.** Incidence and Prevalence of Ankylosing Spondylitis in Finland. *The Journal of rheumatology*. March 1997, Cilt 24, 3, s. 496-499.

20. **Carbone, L D, et al.** Ankylosing Spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989. Is the Epidemiology Changing? *Arthritis and Rheumatism*. December 1992, Cilt 35, 12, s. 1476-1482.
21. **Wright, Kerry A, et al.** Time Trends in Incidence, Clinical Features, and Cardiovascular Disease in Ankylosing Spondylitis Over Three Decades: A Population-Based Study. *Arthritis care & research*. May 2015, Cilt 67, 6, s. 836-841.
22. **Alamanos, Y., et al.** Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology*. May 2004, Cilt 43, 5, s. 615-618.
23. **Tubergen, Astrid van.** The changing clinical picture and epidemiology of spondyloarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*. November 11 2014, Cilt 11, 2, s. 110-118.
24. **Nygaard, A, et al.** Incidence of ankylosing spondylitis and spondyloarthritis in 2000–2013: a nationwide Danish cohort study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 29 July 2019, Cilt 49, 1, s. 21-27.
25. **Linden, S M van der, et al.** The Risk of Developing Ankylosing Spondylitis in HLA-B27 Positive Individuals. A Comparison of Relatives of Spondylitis Patients With the General Population. *Arthritis and rheumatism*. March 1984, Cilt 27, 3, s. 241-249.
26. **Reveille, John D. et Weisman, Michael H.** The Epidemiology of Back Pain, Axial Spondyloarthritis and HLA-B27 in the United States. *The American journal of the medical sciences*. 2013, Cilt 345, 6, s. 431-436.
27. **Calin, A, et al.** Genetic Differences Between B27 Positive Patients With Ankylosing Spondylitis and B27 Positive Healthy Controls. *Arthritis and rheumatism*. December 1983, Cilt 26, 12, s. 1460-1464.
28. **Gran JT, Husby G.** Ankylosing Spondylitis: Prevalence and demography. [kitap yaz.] John H . Klippel and Paul A. Dieppe. *Rheumatology*. London : Mosby, 1998, s. 6-15.
29. **Feldtkeller, E, et al.** Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Current opinion in rheumatology*. 2000, Cilt 12, 4, s. 239-247.

30. **Feldtkeller, Ernst, et al.** Age at Disease Onset and Diagnosis Delay in HLA-B27 Negative vs. Positive Patients With Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology international*. 2003, Cilt 23, 2, s. 61-66.
31. **Siebert, Stefan, et al.** A brief history of ankylosing spondylitis. [kitap yaz.] Stefan Siebert, Raj Sengupta ve Alexander Tsoukas. *Axial Spondyloarthritis*. basım yeri bilinmiyor : Oxford University Press, 2016.
32. **Zhu, Wei, et al.** Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Research volume*. 2019, Cilt 7, s. 22.
33. **Blécourt, J. J. de, et al.** Hereditary Factors in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. september 1961, Cilt 20, 3, s. 215-223.
34. **Brewerton, D A, et al.** Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 28 April 1973, Cilt 1, 7809, s. 904-907.
35. **Reveille, John D.** The Genetic Basis of Spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. March 2011, Cilt 70, suppl 1, s. i40-i50.
36. **Kim, T-J, et al.** HLA-B27 homozygosity has no influence on clinical manifestations and functional disability in ankylosing spondylitis. *Clinical and experimental rheumatology*. July-August 2009, Cilt 27, 4, s. 574-579.
37. **Jaakkola, E, et al.** Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. June 2006, Cilt 65, 6, s. 775-780.
38. **Khan, Muhammad Asim.** Polymorphism of HLA-B27: 105 Subtypes Currently Known. *Current rheumatology reports*. 2013, Cilt 15, 10, s. 362.
39. **Uchanska-Ziegler, Barbara, et al.** Structural and Dynamic Features of HLA-B27 Subtypes. *Current opinion in rheumatology*. July 2013, Cilt 25, 4, s. 411-418.
40. **Sorrentino, Rosa, et al.** HLA-B27 and Antigen Presentation: At the Crossroads Between Immune Defense and Autoimmunity. *Molecular immunology*. January 2014, Cilt 57, 1, s. 22-27.

41. **Wucherpennig, Kai W.** Presentation of a Self-peptide in Two Distinct Conformations by a Disease-associated HLA-B27 Subtype. *The Journal of experimental medicine*. 19 January 2004, Cilt 199, 2, s. 151-154.
42. **Taugog, Joel D.** The Mystery of HLA-B27: If It Isn't One Thing, It's Another. *Arthritis and rheumatism*. August 2007, Cilt 56, 8, s. 2478-2481.
43. **D'Amato, M, et al.** Relevance of Residue 116 of HLA-B27 in Determining Susceptibility to Ankylosing Spondylitis. *European journal of immunology*. November 1995, Cilt 25, 11, s. 3199-3201.
44. **Brown, M A, et al.** Susceptibility to Ankylosing Spondylitis in Twins: The Role of Genes, HLA, and the Environment. *Arthritis and rheumatism*. October 1997, Cilt 40, 3, s. 1823-1827.
45. **Wei, J C C, et al.** HLA-B60 and B61 Are Strongly Associated With Ankylosing Spondylitis in HLA-B27-negative Taiwan Chinese Patients. *Rheumatology*. July 2004, Cilt 43, 7, s. 839-842.
46. **Khan, M A, et al.** A Subgroup of Ankylosing Spondylitis Associated With HLA-B7 in American Blacks. *Arthritis and rheumatism*. June 1978, Cilt 21, 5, s. 521-530.
47. **Khan, M A, et al.** B27-negative HLA-BW16 in ankylosing spondylitis. *Lancet*. 24 June 1978, Cilt 1, 8078, s. 1370-1371.
48. **Rahman, Proton.** Genetics of ankylosing spondylitis: An update. *Current Rheumatology Reports*. 05 October 2007, Cilt 9, s. 383-389.
49. **Reveille, John D.** Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*. June 2006, Cilt 20, 3, s. 601-609.
50. **Brown, M. A.** Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. February 2008, Cilt 47, 2, s. 132-137.
51. **Berg, Wim B van den et McInnes, Iain B.** Th17 Cells and IL-17 A--Focus on Immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Seminars in arthritis and rheumatism*. October 2013, Cilt 43, 2, s. 158-170.

52. **Pham, Thao.** Pathophysiology of Ankylosing Spondylitis: What's New? *Joint Bone Spine*. December 2008, Cilt 75, 6, s. 656-660.
53. **Smith, Judith A. et Colbert, Robert A.** The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis in Spondyloarthritis Pathogenesis Th17 and Beyond. *Arthritis & rheumatology*. February 2014, Cilt 66, 2, s. 231–241.
54. **Brown, M A, et al.** Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Human molecular genetics*. 1 July 2000, Cilt 9, 11, s. 1563-1566.
55. **Brown, Matthew A.** Non-major-histocompatibility-complex Genetics of Ankylosing Spondylitis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*. 2006, Cilt 20, 3, s. 611-621.
56. **Hermann, E, et al.** HLA-B27-restricted CD8 T Cells Derived From Synovial Fluids of Patients With Reactive Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Lancet*. 11 September 1993, Cilt 342, 8872, s. 646-650.
57. **Atagunduz, Pamir, et al.** HLA-B27-restricted CD8+ T Cell Response to Cartilage-Derived Self Peptides in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. March 2005, Cilt 52, 3, s. 892-901.
58. **Dakwar, Elias, et al.** A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurgical focus*. January 2008, Cilt 24, 1, s. E2.
59. **Khan, Muhammad Asim, et al.** The Pathogenetic Role of HLA-B27 and Its Subtypes. *Autoimmunity Reviews*. January 2007, Cilt 6, 3, s. 183-189.
60. **Shamji, Mohammed F, et al.** The Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Neurosurgical focus*. January 2008, Cilt 24, 1, s. E3.
61. **Lin, Aifeng, et al.** Ocular Inflammation in HLA-B27 Transgenic Mice Reveals a Potential Role for MHC Class I in Corneal Immune Privilege. *Molecular Vision*. 2015, Cilt 21, s. 131-137.

62. **Fiorillo, M T, et al.** Susceptibility to Ankylosing Spondylitis Correlates With the C-terminal Residue of Peptides Presented by Various HLA-B27 Subtypes. *European journal of immunology*. February 1997, Cilt 27, 2, s. 368-373.
63. **García, F, Marina, A et Castro, J A López de.** Lack of Carboxyl-Terminal Tyrosine Distinguishes the B*2706-bound Peptide Repertoire From Those of B*2704 and Other HLA-B27 Subtypes Associated With Ankylosing Spondylitis. *Tissue antigens*. March 1997, Cilt 49, 3(Pt 1), s. 215-221.
64. **Griffin, T A, et al.** Naturally Occurring A Pocket Polymorphism in HLA-B*2703 Increases the Dependence on an Accessory Anchor Residue at P1 for Optimal Binding of Nonamer Peptides. *Journal of immunology*. 15 November 1997, Cilt 159, 10, s. 4887-4897.
65. **Tieng, V, et al.** HLA-B*2707 Peptide Motif: Tyr C-terminal Anchor Is Not Shared by All Disease-Associated Subtypes. *Immunogenetics volume*. 1997, Cilt 47, 1, s. 103-105 .
66. **Ramos, Manuel, et al.** Differential Association of HLA-B*2705 and B*2709 to Ankylosing Spondylitis Correlates With Limited Peptide Subsets but Not With Altered Cell Surface Stability. *Journal of Biological Chemistry*. 9 August 2002, Cilt 277, 32, s. 28749-2856.
67. **Schittenhelm, Ralf B, et al.** Revisiting the Arthritogenic Peptide Theory: Quantitative Not Qualitative Changes in the Peptide Repertoire. *Arthritis & rheumatology*. March 2015, Cilt 67, 3, s. 702-713.
68. **Colbert, Robert A, et al.** HLA-B27 Misfolding and Spondyloarthropathies. *Advances in experimental medicine and biology*. 2009, Cilt 649, s. 217-234.
69. **Colbert, Robert A, et al.** HLA-B27 Misfolding and Ankylosing Spondylitis. *Molecular Immunology*. January 2014, Cilt 57, 1, s. 44-51.
70. **Chen, Bin, et al.** Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Molecular medicine reports*. April 2017, Cilt 15, 4, s. 1943-1951.

71. **Antoniou, Antony N, et al.** Formation of HLA-B27 Homodimers and Their Relationship to Assembly Kinetics. *The Journal of biological chemistry*. 5 March 2004, Cilt 279, 10, s. 8895-8902.
72. **Colbert, Robert A, et al.** HLA-B27 Misfolding and Spondyloarthropathies. *Prion*. January-March 2009, Cilt 3, 1, s. 15-26.
73. **Chen, Bin, et al.** Association of Ankylosing Spondylitis With HLA-B27 and ERAP1: Pathogenic Role of Antigenic Peptide. *Medical Hypotheses*. January 2013, Cilt 80, 1, s. 36-38.
74. **Boyle, L H, et al.** The Recognition of HLA-B27 by Human CD4(+) T Lymphocytes. *Journal of immunology*. 1 September 2001, Cilt 167, 5, s. 2619-2624.
75. **Allen, Rachel L., et al.** Cutting Edge: Leukocyte Receptor Complex-Encoded Immunomodulatory Receptors Show Differing Specificity for Alternative HLA-B27 Structures. *The Journal of Immunology*. 15 November 2001, Cilt 167, 10, s. 5543-5547.
76. **Tam, Lai-Shan, et al.** Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis. *Nature reviews. Rheumatology*. July 2010, Cilt 6, 7, s. 399-405.
77. **Bowness, Paul, et al.** Th17 Cells Expressing KIR3DL2+ and Responsive to HLA-B27 Homodimers Are Increased in Ankylosing Spondylitis. *Journal of immunology*. 15 February 2011, Cilt 186, 4, s. 2672-267280.
78. **Chan, A T, et al.** Expansion and Enhanced Survival of Natural Killer Cells Expressing the Killer Immunoglobulin-Like Receptor KIR3DL2 in Spondylarthritis. *Arthritis and rheumatism*. November 2005, Cilt 52, 11, s. 3586-3595.
79. **Giles, Joanna, et al.** HLA-B27 Homodimers and Free H Chains Are Stronger Ligands for Leukocyte Ig-like Receptor B2 than Classical HLA Class 1. *Journal of immunology*. 15 June 2012, Cilt 188, 12, s. 6184-6193.
80. **Wong-Baeza, Isabel, et al.** KIR3DL2 Binds to HLA-B27 Dimers and Free H Chains More Strongly Than Other HLA Class I and Promotes the Expansion of T Cells in

Ankylosing Spondylitis. *Journal of immunology*. 1 April 2013, Cilt 190, 7, s. 3216-3224.

81. **Kim, Tae-Hwan, et al.** Pathogenesis of Ankylosing Spondylitis and Reactive Arthritis. *Current opinion in rheumatology*. July 2005, Cilt 17, 4, s. 400-405.

82. **Virtala, M, et al.** HLA-B27 modulates the survival of Salmonella enteritidis in transfected L cells, possibly by impaired nitric oxide production. *Infection and Immunity*. October 1997, Cilt 65, 10, s. 4236–4242.

83. **Kapasi, K et Inman, R D.** ME1 Epitope of HLA-B27 Confers Class I-mediated Modulation of Gram-Negative Bacterial Invasion. *Journal of Immunology*. 15 July 1994, Cilt 153, 2, s. 833-840.

84. **Wuorela, M, et al.** Yersinia enterocolitica Serotype O:3 Alters the Expression of Serologic HLA-B27 Epitopes on Human Monocytes. *Infection and Immunity*. June 1997, Cilt 65, 6, s. 2060–2066.

85. **Leirisalo-Repo, M, et al.** Long term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997, Cilt 56, 9, s. 516-520.

86. **Braun, J, et al.** Nested Polymerase Chain Reaction Strategy Simultaneously Targeting DNA Sequences of Multiple Bacterial Species in Inflammatory Joint Diseases. II. Examination of Sacroiliac and Knee Joint Biopsies of Patients With Spondyloarthropathies and Other Arthritid. *Journal of Rheumatology*. June, 1997, Cilt 24, 6, s. 1101-1105.

87. **Tautog, Joel D., et al.** The Germfree State Prevents Development of Gut and Joint Inflammatory Disease in HLA-B27 Transgenic Rats. *The Journal of experimental medicine*. 1 December 1994, Cilt 180, 6, s. 2359-2364.

88. **Rath, H C, et al.** Normal Luminal Bacteria, Especially Bacteroides Species, Mediate Chronic Colitis, Gastritis, and Arthritis in HLA-B27/human beta2 Microglobulin Transgenic Rats. *The Journal of clinical investigation*. 15 August 1996, Cilt 98, 4, s. 945-953.

89. **Costello, Mary-Ellen, et al.** Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis & rheumatology*. March 2015, Cilt 67, 3, s. 686-691.
90. **Fielder, M, et al.** Molecular Mimicry and Ankylosing Spondylitis: Possible Role of a Novel Sequence in Pullulanase of Klebsiella Pneumoniae. *FEBS letters*. 7 Aug 1995, Cilt 369, 2-3, s. 243-248.
91. **Careless, D J et Inman, R D.** Etiopathogenesis of Reactive Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *Current opinion in rheumatology*. July 1995, Cilt 7, 4, s. 290-298.
92. **Liu, Y, et al.** Insights Into the Role of Infection in the Spondyloarthropathies. *Current Rheumatology Reports*. October 2001, Cilt 3, 5, s. 428-434.
93. **Sieper, J et Braun, J.** Pathogenesis of spondylarthropathies: Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis and Rheumatism*. November 1995, Cilt 38, 11, s. 1547-1554.
94. **Tiwana, H, et al.** Correlation Between the Immune Responses to Collagens Type I, III, IV and V and Klebsiella Pneumoniae in Patients With Crohn's Disease and Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology*. January 2001, Cilt 40, 1, s. 15-23.
95. **Hoyle, E, et al.** The X-chromosome and Susceptibility to Ankylosing Spondylitis. *Arthritis and rheumatism*. June 2000, Cilt 43, 6, s. 1353-5.
96. **Gooren, L J, et al.** Gonadal and Adrenal Sex Steroids in Ankylosing Spondylitis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2000, Cilt 26, 4, s. 969-987.
97. **Tapia-Serrano, R, et al.** Testicular Function in Active Ankylosing Spondylitis. Therapeutic Response to Human Chorionic Gonadotrophin. *The Journal of Rheumatology*. June 1991, Cilt 18, 6, s. 841-848.
98. **Jimenez-Balderas, F J, et al.** Ovarian Function Studies in Active Ankylosing Spondylitis in Women. Clinical Response to Estrogen Therapy. *The Journal of rheumatology*. April 1990, Cilt 17, 4, s. 97-502.
99. **Jeong, Hyemin, et al.** Estrogen attenuates the spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*. 7 September 2017, Cilt 19, s. 198.

100. **Aydin, Teoman, et al.** Bone Loss in Males With Ankylosing Spondylitis: Its Relation to Sex Hormone Levels. *Clinical Endocrinology*. October 2005, Cilt 63, 4, s. 467-9.
101. **Kebapcilar, L., et al.** Impaired hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with ankylosing spondylitis. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2010, Cilt 33, s. 42-47.
102. **Cai, Guoqi, et al.** Meta-Analysis, Vitamin D in Ankylosing Spondylitis: Review and Meta-Analysis. *Clinica Chimica Acta*. 1 January 2015, Cilt 438, s. 316-322.
103. **Pokhai, Gabriel G, et al.** Vitamin D Levels in Ankylosing Spondylitis: Does Deficiency Correspond to Disease Activity? *Revista Brasileira de Reumatologia*. July-August 2014, Cilt 54, 4, s. 330-334.
104. **Amor, B, et al.** Predictive Factors for the Longterm Outcome of Spondyloarthropathies. *Journal of Rheumatology*. October 1994, Cilt 21, 10, s. 1883-1887.
105. **Brophy S, Taylor G et Blake D** The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *Journal of Rheumatology*. 2003, Cilt 30, s. 2054-2058.
106. **Gensler, L S, et al.** Clinical, Radiographic and Functional Differences Between Juvenile-Onset and Adult-Onset Ankylosing Spondylitis: Results From the PSOAS Cohort. *Annals of Rheumatic Disease*. February 2008, Cilt 67, 2, s. 233-237.
107. **Calin, A et Elswood, J.** The Relationship Between Pelvic, Spinal and Hip Involvement in Ankylosing Spondylitis--One Disease Process or Several? *British Journal of Rheumatology*. October 1988, Cilt 27, 5, s. 393-395.
108. **Will, R, et al.** Ankylosing Spondylitis and the Shoulder: Commonly Involved but Infrequently Disabling. *The Journal of Rheumatology*. January 2000, Cilt 27, 1, s. 177-182.

109. **Gerster, J C, et al.** The Painful Heel. Comparative Study in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Reiter's Syndrome, and Generalized Osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Disease*. August 1977, Cilt 36, 4, s. 343-348.
110. **Lehtinen, A, et al.** Sonographic Analysis of Enthesopathy in the Lower Extremities of Patients With Spondylarthropathy. *Clinical and Experimental Rheumatology*. March-April 1994, Cilt 12, 2, s. 143-148.
111. **D'Agostino, Maria Antonietta et Olivieri, Ignazio.** Enthesitis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. June 2006, Cilt 20, 3, s. 473-486.
112. **Paolaggi, J B, et al.** Enthesopathy in Inflammatory Spondyloarthropathy. Incidence, Clinical, Radiological and Anatomical Descriptions. Current Status of the Question. Apropos of 37 Cases. *Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires* 51. October 1984, Cilt 51, 9, s. 457-462.
113. **Olivieri, I, et al.** Longstanding HLA-B27 Associated Achilles Tendinitis. *Annals of Rheumatic Disease*. November 1992, Cilt 51, 11, s. 1265.
114. **Gouveia, Enéias Bezerra, et al.** Ankylosing Spondylitis and Uveitis: Overview. *Revista Brasileira de Reumatologia*. October 2012, Cilt 52, 2, s. 742-756.
115. **Brewerton, D A.** The Genetics of Acute Anterior Uveitis. *Transaction of Ophthalmological Society of the United Kingdom*. 1985, Cilt 104 (Pt 3), s. 248-249.
116. **Fernández-Melón, Julia, et al.** Uveitis as the Initial Clinical Manifestation in Patients. *The Journal of Rheumatology*. 16 May 2016, Cilt 31, 3, s. 524-527.
117. **Moysakis, I, et al.** Myocardial Performance and Aortic Elasticity Are Impaired in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Scandinavian Journal of the Rheumatology*. May-June 2009, Cilt 38, 3, s. 216-21.
118. **O'Neill, T W et Bresnihan, B.** The Heart in Ankylosing Spondylitis. *Annals of the Rheumatic Disease*. June 1992, Cilt 51, 6, s. 705-6.
119. **Graham, D C et Smythe, H A.** The Carditis and Aortitis of Ankylosing Spondylitis. *Bulletin on the rheumatic diseases*. November 1958 Nov, Cilt 9, 3, s. 171-4.

120. **Ryall, Nicola H.** A Critical Review of Ankylosing Spondylitis. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine*. 1998, Cilt 10, 3, s. 265-301.
121. **Moyssakis, I., et al.** Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2009, Cilt 38, 3, s. 216-221.
122. **Bergfeldt, Lennart.** HLA-B27-Associated Cardiac Disease. *Annals of Internal Medicine*. 15 October 1997, Cilt 127, 8, s. 621-629.
123. **Khan, M.A.** Ankylosing spondylitis. [kitap yaz.] Dieppe PA (editors) Klippel JH. *Rheumatology*. St. Louis : Mosby, 1994, s. 1-10.
124. **Calin, A.** Ankylosing spondylitis. [kitap yaz.] Isenberg PA, Woo P, Glass DN (editors) Maddison PJ. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford : Oxford University Press, 1998, s. 1058–1070.
125. **RD., Inman.** Ankylosing spondylitis. [kitap yaz.] (editor) Klippel JH. *Primer on the Rheumatic Disease*. Atlanta : Arthritis Foundation, 1997.
126. **Boushea, D K et Sundstrom, W R.** The Pleuropulmonary Manifestations of Ankylosing Spondylitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. May 1989, Cilt 18, 4, s. 277-281.
127. **Lee, C-C, et al.** Spontaneous pneumothorax associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 16 August 2005, Cilt 44, 12, s. 1538–1541.
128. **Franssen, M J, et al.** Lung Function in Patients With Ankylosing Spondylitis. A Study of the Influence of Disease Activity and Treatment With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *The Journal of Rheumatology*. October 1986, Cilt 13, 5, s. 936-940.
129. **Noord, J A van, et al.** Total Respiratory Resistance and Reactance in Ankylosing Spondylitis and Kyphoscoliosis. *The European Respiratory Journal*. September 1991, Cilt 4, 8, s. 945-951.

130. **Westerveld, L A, et al.** Spinal Fractures in Patients With Ankylosing Spinal Disorders: A Systematic Review of the Literature on Treatment, Neurological Status and Complications. *European Spine Journal*. February 2009, Cilt 18, 2, s. 145-56.
131. **Hunter, T., et al.** Ankylosed spines are prone to fracture. *Canadian family physician Médecin de famille canadien*. July 1995, Cilt 41, s. 1213–1216.
132. **Feldtkeller, Ernst, et al.** Prevalence and Annual Incidence of Vertebral Fractures in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology International*. January 2006, Cilt 26, 3, s. 234-239.
133. **Vosse, D, et al.** Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: Results from a large primary care-based nested case-control study. *Annals of Rheumatic Disease*. 2009, Cilt 68, 12, s. 1839–1842.
134. **Finkelstein, JA, et al.** Occult vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Spinal Cord*. 1999, Cilt 37, 6, s. 444-447.
135. **Einsiedel, Thomas, et al.** Injuries of the cervical spine in patients with ankylosing spondylitis: Experience at two trauma centers. *Journal of Neurosurgical Spine*. 2006, Cilt 5, 1, s. 33–45.
136. **Donnelly, S, et al.** Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. February 1994, Cilt 53, 2, s. 117–121.
137. **Verlaan, J J, et al.** Surgical treatment of traumatic fractures of the thoracic and lumbar spine: A systematic review of the literature on techniques, complications, and outcome. *Spine*. 1 April 2004, Cilt 29, 7, s. 803–814.
138. **Hunter, T et Dubo, HI.** Spinal fractures complicating ankylosing spondylitis: A long-term followup study. *Arthritis and Rheumatism*. June 1983, Cilt 26, 6, s. 751–759.
139. **Vosse, D, et al.** Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: Results from a large primary care-based nested case-control study. *Annals of the Rheumatic Disease*. December 2009, Cilt 68, 12, s. 1839–1842.

140. **Ramos-Remus, C, et al.** Frequency of Atlantoaxial Subluxation and Neurologic Involvement in Patients With Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology*. November 1995, Cilt 22, 11, s. 2120-2125.
141. **Vilar, M. J. P., et al.** Renal Abnormalities in Ankylosing Spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1997, Cilt 26, 1, s. 19-23.
142. **Mielants, Herman, et al.** Gut Inflammation in the Spondyloarthropathies. *Current Rheumatology Reports*. 2005, Cilt 7, s. 188–194.
143. **Leirisalo-Repo, M, et al.** High Frequency of Silent Inflammatory Bowel Disease in Spondylarthropathy. *Arthritis and Rheumatism*. January 1994, Cilt 37, 1, s. 23-31.
144. **Laukens, D, et al.** CARD15 Gene Polymorphisms in Patients With Spondyloarthropathies Identify a Specific Phenotype Previously Related to Crohn's Disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. June 2005, Cilt 64, 6, s. 930-935.
145. **Mielants, H, et al.** The Evolution of Spondyloarthropathies in Relation to Gut Histology. I. Clinical Aspects. *The Journal of Rheumatology*. December 1995, Cilt 22, 12, s. 2266-2272.
146. **Brandt, Jan, et al.** Infliximab treatment of severe ankylosing spondylitis: One-year followup. *Arthritis and Rheumatology*. 10 December 2001, Cilt 44, 12, s. 2936-2937.
147. **Mielants, H, et al.** The Evolution of Spondyloarthropathies in Relation to Gut Histology. III. Relation Between Gut and Joint. *The Journal of Rheumatology*. December 1995, Cilt 22, 12, s. 2279-84.
148. **Rudwaleit, Martin et Baeten, Dominique.** Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. June 2006, Cilt 20, 3, s. 451-471.
149. **Bessant, Rupa et Keat, Andrew.** How Should Clinicians Manage Osteoporosis in Ankylosing Spondylitis? *The Journal of Rheumatology*. July 2002, Cilt 29, 7, s. 1511-1519.

150. **Hanson, C. A., et al.** Vertebral Osteoporosis in Ankylosing Spondylitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. January 1971, Cilt 74, s. 59-64.
151. **Maghraoui, A El, et al.** Osteoporosis, body composition, and bone turnover in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 1999, Cilt 26, 10, s. 2205-2209.
152. **Gilgil, Erdal, et al.** Bone Mineral Density in Patients With Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology*. February 2005, Cilt 32, 2, s. 292-294.
153. **Lange, Uwe, et al.** Ankylosing Spondylitis and Bone Mineral Density--What Is the Ideal Tool for Measurement? *Rheumatology International*. December 2005 , Cilt 26, 2, s. 115-20.
154. **Spoorenberg, A, et al.** Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *The Journal of Reumatology*. April 1999, Cilt 26, 4, s. 980-984.
155. **Ozgocmen, Salih, et al.** Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. May 2007, Cilt 74, 3, s. 249-253.
156. **Sheehan, N J, et al.** Lack of correlation between clinical disease activity and erythrocyte sedimentation rate, acute phase proteins or protease inhibitors in ankylosing spondylitis. *British Journal of Rheumatology*. May 1986, Cilt 25, 2, s. 171-174.
157. **Mackiewicz, A, et al.** Serum IgA, acute phase proteins, and glycosylation of alpha 1-acid glycoprotein in ankylosing spondylitis. *Annals of Rheumatic disease*. February 1989, Cilt 48, 2, s. 99-103.
158. **Khan, M A, et al.** Spondylitic disease without radiologic evidence of sacroiliitis in relatives of HLA-B27 positive ankylosing spondylitis patients. *1985*. January 1985, Cilt 28, 1, s. 40-3.
159. **Rudwaleit, M, et al.** Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009, Cilt 68, 10, s. 1520-1527.

160. **Docherty, P, et al.** Magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis. *The Journal of the Rheumatology*. March 1992, Cilt 19, 3, s. 393-401.
161. **Lee, Wonuk, et al.** Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Annals of Rheumatic Disease*. May 2007, Cilt 66, 5, s. 633-638.
162. **Baraliakos, Xenofon, et al.** The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Research and Therapy*. 1 September 2008, Cilt 10, 5, s. R104.
163. **Maksymowych, Walter P et Landewé, Robert.** Imaging in ankylosing spondylitis. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. June 2006, Cilt 20, 3, s. 507-519.
164. **Pavy, Stephan, et al.** Imaging for the diagnosis and follow-up of ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine*. July 2007, Cilt 74, 4, s. 338-345.
165. **Berens, D L.** Roentgen Features of Ankylosing Spondylitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. January 1971, Cilt 74, s. 20-33.
166. **Hermann, Kay-Geert A., et al.** Spinal changes in patients with spondyloarthritis: comparison of MR imaging and radiographic appearances. *Radiographics*. 2005, Cilt 25, s. 559–569.
167. **Bennett, A N, et al.** The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthropathy. *Annals of the Rheumatic Disease*. 22 April 2010, Cilt 69, 5, s. 891-894.
168. **Aufdermaur, M.** Pathogenesis of square bodies in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Disease*. August 1989, Cilt 48, 8, s. 628–631.
169. **Maghraoui, Abdellah El.** Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. July 2004, Cilt 71, 4, s. 291-295.

170. **Cooper, C, et al.** Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *The Journal of Rheumatology*. October 1994, Cilt 21, 10, s. 1877-1882.
171. **Sieper, J, et al.** The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. June 2009, Cilt 68, Suppl 2:ii, s. 1-44.
172. **Resnick, Donald et Kransdorf, Mark.** Ankylosing Spondylitis. *Bone and Joint Imaging*. Philadelphia : Saunders, 2004, s. 267-287.
173. **Resnick, D.** Patterns of peripheral joint disease in ankylosing spondylitis. *Radiology*. March 1974, Cilt 110, 3, s. 523-532.
174. **Rosen, P. S.** A unique shoulder lesion in ankylosing spondylitis: clinical comment. *The Journal of Rheumatology*. January-February 1980 , Cilt 7, 1, s. 109-110.
175. **Østergaard, Mikkel, et al.** Imaging in ankylosing spondylitis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. August 2012, Cilt 4, 4, s. 301-311.
176. **D'Agostino, Maria Antonietta et Olivieri, Ignazio.** Enthesitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. June 2006, Cilt 20, 3, s. 473-486.
177. **Geijer, M., et al.** The role of CT in the diagnosis of sacro-iliitis. *Acta Radiologica*. 1 May 1998, Cilt 39, 3, s. 265–268.
178. **Braun, J, et al.** Radiologic diagnosis and pathology of the spondyloarthropathies. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. November 1998, Cilt 24, 4, s. 697-735.
179. **Song, I H, et al.** The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Annals of the Rheumatic Disease*. November 2008, Cilt 67, 11, s. 1535-1540.
180. **Heijde, D van der, et al.** Preliminary Core Sets for Endpoints in Ankylosing Spondylitis. Assessments in Ankylosing Spondylitis Working Group. *The Journal of Rheumatology*. November 1997, Cilt 24, 11, s. 2225-2229.

181. **Zink, A, et al.** The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. March 2001, Cilt 60, 3, s. 199-206.
182. **Braun, J et Pincus, T.** Mortality, course of disease and prognosis of patients with. *Clinical Experimental Rheumatology*. 2002, Cilt 20, Suppl. 28.
183. **Gran, J T et Skomsvoll, J F.** The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *British Journal of Rheumatology*. July 1997, Cilt 36, 7, s. 766-771.
184. **Amor, B, et al.** Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *The Journal of Rheumatology*. October 1994, Cilt 21, 10, s. 1883-1887.
185. **Bakland, Gunnstein, et al.** Increased mortality in ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011, Cilt 70, 11, s. 1921–1925.
186. **Heijde, Désirée van der, et al.** 2016 update of the ASAS-EULAR management. *Annals of the Rheumatic Disease*. 13 January 2017, Cilt 76, s. 978–991.
187. **Ehlebracht-König, Inge et Bönisch, Angelika.** Patient education in the early treatment of ankylosing spondylitis and related forms of spondyloarthritis. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2008, Cilt 158, 7-8, s. 213-217.
188. **Basler, H. D.** Group treatment for pain and discomfort. *Patient Education and Health Counselling*. May 1993, Cilt 20, 2-3, s. 167-175.
189. **Basler, H D et Rehfisch, H P.** Cognitive-behavioral therapy in patients with ankylosing spondylitis in a German self-help organization. *Journal of Psychosomatic Research*. 1991, Cilt 35, 2-3, s. 345-354.
190. **Sweeney, Siobhan, et al.** The effect of a home based exercise intervention package on outcome in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *The Journal of Rheumatology*. April 2002, Cilt 29, 4, s. 763-764.
191. **Lim, Hyun-Ja, et al.** Effects of home-based daily exercise therapy on joint mobility, daily activity, pain, and depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology International*. April 2005, Cilt 25, 3, s. 225-229.

192. **Lim, Hyun-Ja, et al.** Exercise, pain, perceived family support and quality of life in Korean patients with ankylosing spondylitis. *Psychological Reports*. February 2005, Cilt 96, 1, s. 3-8.
193. **Hidding, A, et al.** Is group physical therapy superior to individualized therapy in ankylosing spondylitis? A randomized controlled trial. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association*. September 1993, Cilt 6, 3, s. 117-125.
194. **Fernández-de-Las-Peñas, César, et al.** Two Exercise Interventions for the Management of Patients with Ankylosing Spondylitis A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. June 2005, Cilt 84, 6, s. 407-419.
195. **Fernández-de-Las-Peñas, César, et al.** One-Year Follow-up of Two Exercise Interventions for the Management of Patients with Ankylosing Spondylitis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. July 2006, Cilt 85, 7, s. 559-567.
196. **Tubergen, Astrid Van, et al.** Cost effectiveness of combined spa-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatism*. 15 October 2002, Cilt 47, 5, s. 459-467.
197. **Altan, L, et al.** The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. July- August 2006, Cilt 35, 4, s. 283-289.
198. **Regnaud, Jean-Philippe, et al.** Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2 October 2019, Cilt 10, 10, s. CD011321.
199. **Wanders, Astrid, et al.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis and Rheumatism*. June 2005, Cilt 52, 6, s. 1756-65.

200. **Baumgartner, Richard N., et al.** Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*. 15 April 1998, Cilt 147, 8, s. 755–763.
201. **Buckinx, Fanny, et al.** Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *Journal of Cachexia Sarcopenia Muscle*. April 2018, Cilt 9, 2, s. 269–278.
202. **Cruz-Jentoft, Alfonso J, Bahat, Gülistan ve Bauer, Jürgen et al.** Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. January 2019, Cilt 29, 1, s. 16-31.
203. **Dodds, Richard M., et al.** Grip Strength across the Life Course: Normative Data from Twelve British Studies. *PLOS ONE*. 4 December 2014, Cilt 912, s. e113637.
204. **Sayer, A. A., et al.** The developmental origins of sarcopenia. *The Journal of Nutrition Health and Aging volume*. September 2008, Cilt 12, 7, s. 427-432.
205. **Baumgartner, Richard N.** Sarcopenia and sarcopenic-obesity. [kitap yaz.] MS John Pathy, Alan J Sinclair ve John E ed. Morley. *Principles and Practice of Geriatric Medicine*. basım yeri bilinmiyor : John Wiley and Sons Ltd, 2006, s. 909–933.
206. **Beaudart, Charlotte, et al.** Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 17 January 2017, Cilt 12, 1, s. e0169548.
207. **Cruz-Jentoft, Alfonso J., et al.** Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2010, Cilt 13, s. 1-7.
208. **Patel, Harnish P., et al.** Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age and ageing*. May 2013, Cilt 42, 3, s. 378–384.
209. **Mayhew, A J, et al.** The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a

systematic review and meta-analyses. *Age and ageing*. 1 January 2019 , Cilt 48, 1, s. 48-56.

210. **Shafiee, Gita, et al.** Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. May 2017, Cilt 16, s. 21.

211. **Barone, Michele, et al.** Sarcopenia in Patients with Rheumatic Diseases: Prevalence and Associated Risk Factors. *Journal of Clinical Medicine*. Deember 2018, Cilt 7, 12, s. 504.

212. **Gielen, Evelien, et al.** Endocrine determinants of incident sarcopenia in middle-aged and elderly European men. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. September 2015, Cilt 6, 3, s. 242-252.

213. **Dodds, Richard Matthew, et al.** Prevalence and incidence of sarcopenia in the very old: findings from the Newcastle 85+ Study. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. April 2017 , Cilt 8, 2, s. 229-237.

214. **Yu, Ruby, et al.** Incidence, reversibility, risk factors and the protective effect of high body mass index against sarcopenia in community-dwelling older Chinese adults. *Geriatrics & gerontology international*. 14 February 2014, Cilt Suppl 1, s. 15-28.

215. **Sehl, Mary E. et Yates, F. Eugene.** Kinetics of Human Aging: I. Rates of Senescence Between Ages 30 and 70 Years in Healthy People. *The Journals of Gerontology: Series A*. 1 May 2001, Cilt 56, 5, s. B198-B208.

216. **Haehling, Stephan von, et al.** An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. December 2010, Cilt 1, 2, s. 129-133.

217. **Doherty, Timothy J.** Invited review: Aging and sarcopenia. *Journal of applied physiology*. October 2003, Cilt 95, 4, s. 1717-1727.

218. **Rolland, Yves M, et al.** Loss of appendicular muscle mass and loss of muscle strength in young postmenopausal women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. March 2007, Cilt 62, 3, s. 330-335.
219. **Campbell, W W et Evans, W J.** Protein requirements of elderly people. *European journal of clinical nutrition*. February 1996, Cilt 50, 1, s. 180-183.
220. **Rooyackers, O E, et al.** Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 24 December 1996, Cilt 93, 26.
221. **Bennet, W M, et al.** The effect of amino acid infusion on leg protein turnover assessed by L-[15N]phenylalanine and L-[1-13C]leucine exchange. *European journal of clinical investigation*. February 1990, Cilt 20, 1, s. 41-50.
222. **Volpi, E, et al.** Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *The American journal of physiology*. September 1999, Cilt 277, 3, s. E513-20.
223. **Fujita, Satoshi, Rasmussen, Blake B et Jerson G Cadenas.** Aerobic exercise overcomes the age-related insulin resistance of muscle protein metabolism by improving endothelial function and Akt/mammalian target of rapamycin signaling. *Diabetes*. June 2007, Cilt 56, 6, s. 1615-1622.
224. **Breen, Leigh et Phillips, Stuart M.** Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the 'anabolic resistance' of ageing. *Nutrition and Metabolism*. 5 October 2011, Cilt 8, s. 68.
225. **Dardevet, D, et al.** Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *The Journal of nutrition*. November 2000, Cilt 130, 11, s. 2630-2635.
226. **Rasmussen, Blake B, et al.** Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB journal*. April 2006, Cilt 20, 6, s. 768-769.
227. **Volpi, E, et al.** The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the

elderly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. December 2000, Cilt 85, 12, s. 4481-4490.

228. **Wilson, Margaret-Mary G et Morley, John E.** Invited review: Aging and energy balance. *Journal of applied physiology*. October 2003 , Cilt 95, 4, s. 1728-1736.

229. **Heymsfield, S B, et al.** A radiographic method of quantifying protein-calorie undernutrition. *The American journal of clinical nutrition*. March 1979, Cilt 32, 3, s. 693-702.

230. **Rolland, Y., et al.** Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *The journal of nutrition, health & aging*. 2008, Cilt 12, 7, s. 433-450.

231. **Sheffield-Moore, M, et al.** Postexercise protein metabolism in older and younger men following moderate-intensity aerobic exercise. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. September 2004, Cilt 287, 3, s. E513-522.

232. **Charifi, Nadia, et al.** Effects of endurance training on satellite cell frequency in skeletal muscle of old men. *Muscle and Nerve*. July 2003, Cilt 28, 1, s. 87-92.

233. **Friedman, P J, et al.** Prospective trial of a new diagnostic criterion for severe wasting malnutrition in the elderly. *Age and ageing*. May 1985, Cilt 14, 3, s. 149-54.

234. **Hasten, D L, et al.** Resistance exercise acutely increases MHC and mixed muscle protein synthesis rates in 78-84 and 23-32 yr olds. *American journal of physiology: Endocrinology and metabolism*. April 2000, Cilt 278, 4, s. E620-626.

235. **Hikida, R S, et al.** Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. II. Muscle fiber characteristics and nucleo-cytoplasmic relationships. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. July 2000, Cilt 55, 7, s. B347-354.

236. **Jozsi, A C, et al.** Changes in power with resistance training in older and younger men and women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. November 1999, Cilt 54, 11, s. M591-596.

237. **Vandervoort, Anthony A.** Aging of the human neuromuscular system. *Muscle & nerve*. January 2002, Cilt 25, 1, s. 17-25.
238. **Lauretani, Fulvio, et al.** Axonal degeneration affects muscle density in older men and women. *Neurobiology of aging*. 8 August 2006, Cilt 27, 8, s. 1145-1154.
239. **Edström, Erik, et al.** Factors contributing to neuromuscular impairment and sarcopenia during aging. *Physiology & Behavior*. 10 September 2007 Sep 10;92(1-2):129-35, Cilt 92, 1-2, s. 129-135.
240. **McComas, Alan J.** 1998 ISEK Congress Keynote Lecture Motor units: how many, how large, what kind? *Journal of Electromyography and Kinesiology*. September 1998, Cilt 8, 6, s. 391–402.
241. **Doherty, Timothy J.** Invited Review: Aging and sarcopenia. *Journal of applied physiology*. 2003, Cilt 95, 4, s. 1717–1727.
242. **Lexell, J.** Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. November 1995, Cilt 50, s. Spec No:11-6.
243. **Jozsi, A C, et al.** Changes in power with resistance training in older and younger men and women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. November 1999, Cilt 54, 11, s. M591-6.
244. **Andersen, J L, et al.** Increase in the degree of coexpression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle fibers of the very old. *Muscle & nerve*. April 1999, Cilt 22, 4, s. 449-454.
245. **Doherty, T J, et al.** Effects of ageing on the motor unit: a brief review. *Canadian journal of applied physiology = Revue canadienne de physiologie appliquée*. December 1993, Cilt 18, 4, s. 331-358.
246. **Doherty, T J, et al.** Effects of motor unit losses on strength in older men and women. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. February 1993, Cilt 74, 2, s. 868-874.

247. **Morley, J E.** Growth hormone: fountain of youth or death hormone? *Journal of the American Geriatrics Society*. December 1999, Cilt 47, 12, s. 1475-1476.
248. **Yarasheski, K E, et al.** Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *The American journal of physiology*. February 1995, Cilt 268, 2 part 1, s. E268-76.
249. **Musarò, A, et al.** IGF-1 induces skeletal myocyte hypertrophy through calcineurin in association with GATA-2 and NF-ATc1. *Nature*. 5 August 1999, Cilt 400, 6744, s. 581-585.
250. **Chen, Yue, Zajac, Jeffrey D et MacLean, Helen E.** Androgen regulation of satellite cell function. *The Journal of endocrinology*. July 2005, Cilt 186, 1, s. 21-31.
251. **Thompson, J L, et al.** The effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and growth hormone on body composition in elderly women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. June 1995, Cilt 80, 6, s. 1845-1852.
252. **Clavel, Stephan, et al.** Atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1 are up-regulated in aged rat Tibialis Anterior muscle. *Mechanisms of ageing and development*. October 2006, Cilt 127, 10, s. 794-801.
253. **Sayer, A.A.** Grip strength and the metabolic syndrome: findings from the Hertfordshire Cohort Study. *An International Journal of Medicine*. 1 November 2007, Cilt 100, 11, s. 707-713.
254. **Boirie, Y, et al.** Tissue-specific regulation of mitochondrial and cytoplasmic protein synthesis rates by insulin. *Diabetes*. December 2001, Cilt 50, 12, s. 2652-2658.
255. **Guillet, Christelle, et al.** Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB Journal*. October 2004, Cilt 18, 13, s. 1586-1587.
256. **Morley, J E, et al.** Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism: clinical and experimental*. April 1997, Cilt 46, 4, s. 410-413.

257. **Chen, Yue, et al.** Androgen regulation of satellite cell function. *The Journal of endocrinology*. July 2005, Cilt 186, 1, s. 21-31.
258. **Morley, J E, et al.** Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male: progressive decreases in bioavailable testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and the ratio of insulin-like growth factor 1 to growth hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 8 July 1997, Cilt 94, 14, s. 7537-7542.
259. **Blackman, Marc R, et al.** Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 13 November 2002, Cilt 288, 18, s. 2282-2292.
260. **Rolland, Yves M, et al.** Loss of appendicular muscle mass and loss of muscle strength in young postmenopausal women. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. March 2007, Cilt 62, 3, s. 330-335.
261. **Phillips, S K, et al.** Sarcopenia and muscle function during menopause and hormone-replacement therapy. *The journal of nutrition, health & aging*. March 1992 Mar;47(2):M45-9., Cilt 47, 2, s. M45-9.
262. **Jacobsen, D E, et al.** Postmenopausal HRT and tibolone in relation to muscle strength and body composition. *Maturitas*. September 2007, Cilt 58, 1, s. 7-18.
263. **Gower, B A et Nyman, L.** Associations among oral estrogen use, free testosterone concentration, and lean body mass among postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. December 2000 , Cilt 85, 12, s. 4476-4480.
264. **Brown, M, et al.** Hormone replacement therapy does not augment gains in muscle strength or fat-free mass in response to weight-bearing exercise. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. May 1997, Cilt 52, 3, s. B166-170.
265. **Genazzani, Alessandro D, et al.** Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? *Drugs & aging*. 2007, Cilt 24, 3, s. 173-185.

266. **Percheron, Gaëlle, et al.** Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Archives of internal medicine*. 24 March 2003, Cilt 163, 6, s. 720-727.
267. **Perry, H M, et al.** Longitudinal changes in serum 25-hydroxyvitamin D in older people. *Metabolism*. August 1999, Cilt 48, 8, s. 1028-1032.
268. **Bischoff-Ferrari, Heike A, et al.** Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. April 2004, Cilt 291, 16, s. 1999-2006.
269. **Bischoff, H A, et al.** In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *The Histochemical journal*. January 2001, Cilt 33, 1, s. 19-24.
270. **Boland, R.** Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrine reviews*. November 1986, Cilt 7, 4, s. 434-448.
271. **Visser, Marjolein, et al.** Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. December 2003, Cilt 88, 12, s. 5766-5772.
272. **Jacques, P F, et al.** Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *The American journal of clinical nutrition*. October 1997, Cilt 66, 4, s. 929-936.
273. **Roubenoff, R, et al.** Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. January 1998 Jan;53(1):M20-6., Cilt 53, 1, s. M20-26.
274. **Martinis, Massimo De, et al.** Inflamm-aging and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. *FEBS letters*. 11 April 2005, Cilt 579, 10, s. 2035-2039.

275. **Frasca, Daniela et Blomberg, Bonnie B.** Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontology*. February 2016, Cilt 17, 1, s. 7-19.
276. **Mitch, W E et Goldberg, A L.** Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *The New England journal of medicine*. 19 December 1996, Cilt 335, 25, s. 1897-1905.
277. **Lang, Charles H, et al.** Regulation of muscle protein synthesis during sepsis and inflammation. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. August 2007, Cilt 293, 2, s. E453-9.
278. **Vincent, Kevin R, et al.** Resistance exercise and physical performance in adults aged 60 to 83. *Journal of the American Geriatrics Society*. June 2002, Cilt 50, 6, s. 1100-1107.
279. **Yudkin, J S, et al.** Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*. February 2000, Cilt 148, 2, s. 209-214.
280. **Baumgartner, R N.** Body composition in healthy aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. May 2000, Cilt 904, s. 437-448.
281. **Baumgartner, Richard N, et al.** Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obesity research*. December 2004, Cilt 12, 12, s. 1995-2004.
282. **Visser, Marjolein, et al.** Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society*. May 2002, Cilt 50, 5, s. 897-904.
283. **Corcoran, Michael P, et al.** Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise. *The American journal of clinical nutrition*. March 2007, Cilt 85, 3, s. 662-677.
284. **Baumgartner, R. N.** Body Composition in Healthy Aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. May 2000 , Cilt 904, s. 437-448.

285. **Pedersen, Bente Klarlund.** Muscles and their myokines. *The Journal of experimental biology*. 15 January 2011, Cilt 214, Pt 2, s. 337-346.
286. **Walsh, Kenneth.** Adipokines, myokines and cardiovascular disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. January 2009, Cilt 73, 1, s. 13-18.
287. **Stump, Craig S, et al.** Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. 24 June 2003, Cilt 10, 13, s. 7996-8001.
288. **Bua, Entela A, et al.** Mitochondrial abnormalities are more frequent in muscles undergoing sarcopenia. *Journal of applied physiology*. June 2002, Cilt 92, 6, s. 2617-2624.
289. **Kent-Braun, J A, et al.** Skeletal muscle contractile and noncontractile components in young and older women and men. *Journal of applied physiology*. February 2000, Cilt 88, 2, s. 662-668.
290. **Jubrias, S A, et al.** Large energetic adaptations of elderly muscle to resistance and endurance training. *Journal of applied physiology(1985)*. May 2001, Cilt 90, 5, s. 1663-1670.
291. **Dupont-Versteegden, Esther E.** Apoptosis in muscle atrophy: relevance to sarcopenia. *Experimental gerontology*. June 2005, Cilt 40, 6, s. 473-481.
292. **Leeuwenburgh, Christiaan.** Role of apoptosis in sarcopenia. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. November 2003 , Cilt 58, 11, s. 999-1001.
293. **Giresi, Paul G, et al.** Identification of a molecular signature of sarcopenia. *Physiological genomics*. 14 April 2005, Cilt 21, 2, s. 253-263.
294. **Solomon, Andrew et Bouloux, Pierre.** Endocrine therapies for sarcopenia in older men. *British journal of hospital medicine (2005)*. September 2006 , Cilt 67, 9, s. 477-481.

295. **Reed, T, et al.** Genetic influences and grip strength norms in the NHLBI twin study males aged 59-69. *Annals of human biology*. September-October 1991, Cilt 18, 5, s. 425-432.
296. **Frederiksen, Henrik, et al.** Hand grip strength: a phenotype suitable for identifying genetic variants affecting mid- and late-life physical functioning. *Genetic epidemiology*. August 2002, Cilt 23, 2, s. 110-122.
297. **Carmelli, D ve Reed, T.** Stability and change in genetic and environmental influences on hand-grip strength in older male twins. *Journal of applied physiology (1985)*. November 2000, Cilt 89, 5, s. 1879-1883.
298. **Christensen, K, et al.** Genetic and environmental influences on functional abilities in Danish twins aged 75 years and older. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. August 2000, Cilt 55, 8, s. M446-52.
299. **Sayer, Avan Aihie, et al.** Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. September 2004, Cilt 59, 9, s. M930-4.
300. **Huygens, W, et al.** Linkage of myostatin pathway genes with knee strength in humans. *Physiological genomics*. 19 May 2004, Cilt 17, 3, s. 264-270.
301. **Huygens, W, et al.** Quantitative trait loci for human muscle strength: linkage analysis of myostatin pathway genes. *Physiological genomics*. 11 August 2005, Cilt 22, 3, s. 390-397.
302. **Roth, Stephen M, et al.** Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. January 2004, Cilt 59, 1, s. 10-15.
303. **Grundberg, Elin, et al.** Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *European journal of endocrinology*. March 2004, Cilt 150, 3, s. 323-328.

304. **Ishii, Shinya, et al.** Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatrics & gerontology international*. February 2014 Feb;14 Suppl 1:93-101, Cilt 14, Suppl 1, s. 93-101.
305. **Leong, Darryl P, et al.** Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet*. 18 July 2015, Cilt 386, 9990, s. 266-273.
306. **Roberts, Helen C, et al.** A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age and ageing*. July 2011, Cilt 40, 4, s. 423-429.
307. **Sipers, Walther M W H, et al.** The Martin Vigorimeter Represents a Reliable and More Practical Tool Than the Jamar Dynamometer to Assess Handgrip Strength in the Geriatric Patient. *Journal of the American Medical Directors Association*. May 2016, Cilt 17, 5, s. 466.e1-7.
308. **Francis, Peter, et al.** Measurement of maximal isometric torque and muscle quality of the knee extensors and flexors in healthy 50- to 70-year-old women. *Clinical physiology and functional imaging*. July 2017, Cilt 37, 4, s. 448-455.
309. **Jones, C J, et al.** A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Research quarterly for exercise and sport*. June 1999, Cilt 70, 2, s. 113-119.
310. **Beudart, Charlotte, et al.** Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC geriatrics*. 5 October 2016, Cilt 16, 1, s. 170.
311. **Mourtzakis, Marina, et al.** A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. October 2008, Cilt 33, 5, s. 997-1006.
312. **Schweitzer, Lisa, et al.** What is the best reference site for a single MRI slice to assess whole-body skeletal muscle and adipose tissue volumes in healthy adults? *The American journal of clinical nutrition*. July 2015, Cilt 102, 1, s. 58-65.

313. **Lee, So Jung, et al.** Relation between whole-body and regional measures of human skeletal muscle. *The American journal of clinical nutrition*. November 2004, Cilt 80, 5, s. 1215-1221.
314. **Mourtzakis, Marina, et al.** A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Applied physiology, nutrition, and metabolism*. October 2008, Cilt 33, 5, s. 997-1006.
315. **Gu, Dae Hoe, et al.** Clinical usefulness of psoas muscle thickness for the diagnosis of sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Clinical and molecular hepatology*. September 2018, Cilt 24, 3, s. 319-330.
316. **Kim, Kyoung Min, et al.** Differences among skeletal muscle mass indices derived from height-, weight-, and body mass index-adjusted models in assessing sarcopenia. *The Korean journal of internal medicine*. July 2016, Cilt 31, 4, s. 643-650.
317. **Buckinx, Fanny, et al.** Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. April 2018, Cilt 9, 2, s. 269-278.
318. **Gonzalez, Maria Cristina et Heymsfield, Steven B.** Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating? *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. April 2017, Cilt 8, 2, s. 187-189.
319. **Tosato, Matteo, et al.** Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging clinical and experimental research*. February 2017, Cilt 29, 1, s. 19-27.
320. **Landi, Francesco, et al.** Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clinical nutrition*. June 2014, Cilt 33, 3, s. 539-544.
321. **Shankaran, Mahalakshmi, et al.** Dilution of oral D₃-Creatine to measure creatine pool size and estimate skeletal muscle mass: development of a correction

algorithm. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. June 2018, Cilt 9, 3, s. 540-546.

322. **O.Bruyère, et al.** Assessment of muscle mass, muscle strength and physical performance in clinical practice: An international survey. *European Geriatric Medicine*. June 2016, Cilt 7, 3, s. 243-246.

323. **Peel, Nancye M, et al.** Gait speed as a measure in geriatric assessment in clinical settings: a systematic review. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. January 2013, Cilt 68, 1, s. 39-46.

324. **Kan, G Abellan van, et al.** Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *The journal of nutrition, health & aging*. December 2009, Cilt 13, 10, s. 881-889.

325. **Podsiadlo, D et Richardson, S.** The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. February 1991, Cilt 39, 2, s. 142-148.

326. **McGregor, Robin A, et al.** It is not just muscle mass: a review of muscle quality, composition and metabolism during ageing as determinants of muscle function and mobility in later life. *Longevity & healthspan*. December 2014, Cilt 3, 1, s. 9.

327. **Heymsfield, Steven B, et al.** Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 355-366 November 2015, Cilt 74, 4.

328. **Lynch, N A, et al.** Muscle quality. I. Age-associated differences between arm and leg muscle groups. *Journal of applied physiology*. January 1999, Cilt 86, 1, s. 188-194.

329. **Heymsfield, Steven B, et al.** Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *The Proceedings of the Nutrition Society*. November 2015, Cilt 74, 4, s. 355-366.

330. **Prado, C M M, et al.** Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clinical Nutritional*. October 2012, Cilt 31, 5, s. 583-601.
331. **Stoklossa, Carlene, et al.** Prevalence of Sarcopenic Obesity in Adults with Class II/III Obesity Using Different Diagnostic Criteria. *Journal of nutrition and metabolism*. 2017, Cilt 2017, s. 7307618.
332. **Kalinkovich, Alexander et Livshits, Gregory.** Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing research reviews*. May 2017, Cilt 35, s. 200-221.
333. **Cederholm, T, et al.** ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition*. February 2017, Cilt 36, 1, s. 49-64.
334. **Cederholm, T, et al.** GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. January 2019, Cilt 43, 1, s. 32-40.
335. **Evans, William J, et al.** Cachexia: a new definition. *Drugs of today*. December 2008, Cilt 27, 6, s. 793-799.
336. **Langlois, Francis, et al.** The multiple dimensions of frailty: physical capacity, cognition, and quality of life. *International psychogeriatrics*. September 2012, Cilt 24, 9, s. 1429-1436.
337. **Clegg, Andrew, et al.** Frailty in elderly people. *Lancet*. 2 March 2013, Cilt 381, 9868, s. 752-762.
338. **Nelson, Miriam E, et al.** Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. August 2007, Cilt 116, 9.
339. **Vandervoort, Anthony A.** Aging of the human neuromuscular system. *Muscle and nerve*. January 2002, Cilt 25, 1, s. 17-25.

340. **Häkkinen, K, et al.** Changes in agonist-antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle-aged and older people. *Journal of applied physiology*. April 1998, Cilt 84, 4, s. 1341-1349.
341. **Taaffe, D R, et al.** Once-weekly resistance exercise improves muscle strength and neuromuscular performance in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. October 1999, Cilt 47, 10, s. 1201214.
342. **Bogaerts, An, et al.** Impact of whole-body vibration training versus fitness training on muscle strength and muscle mass in older men: a 1-year randomized controlled trial. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. June 2007, Cilt 62, 6, s. 630-635.
343. **Cardinale, Marco et Rittweger, Jörn.** Vibration exercise makes your muscles and bones stronger: fact or fiction? *The journal of the British Menopause Society*. March 2006, Cilt 12, 1, s. 12-18.
344. **Morley, John E.** Anorexia and weight loss in older persons. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. February 2003, Cilt 58, 2, s. 131-137.
345. **Morais, J A, et al.** Protein turnover and requirements in the healthy and frail elderly. *The journal of nutrition, health & aging*. July-August 2006, Cilt 10, 4, s. 272-283.
346. **Houston, Denise K, et al.** Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *The American journal of clinical nutrition*. January 2008, Cilt 87, 1, s. 150-155.
347. **Fujita, Satoshi et Volpi, Elena.** Amino acids and muscle loss with aging. *The Journal of nutrition*. January 2006, Cilt 136, 1 Suppl, s. 277S-280S.
348. **Volpi, Elena, et al.** Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *The American journal of clinical nutrition*. August 2003, Cilt 78, 2, s. 250-258.

349. **Drummond, Micah J, et al.** Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *Journal of applied physiology (1985)*. May 2008, Cilt 104, 5, s. 1452-1461.
350. **Rieu, Isabelle, et al.** Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition*. April 2007, Cilt 23, 4, s. 323-331.
351. **Arnal, Marie-Agnès, et al.** Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women. *The American journal of clinical nutrition*. June 1999, Cilt 69, 6, s. 1202-1208.
352. **Dangin, Martial, et al.** Influence of the protein digestion rate on protein turnover in young and elderly subjects. *The Journal of Nutrition*. October 2002, Cilt 132, 10, s. 3228S-3233S.
353. **Wolfson, L, et al.** Training balance and strength in the elderly to improve function. *Journal of the American Geriatrics Society*. March 1993, Cilt 41, 3, s. 341-343.
354. **Bhasin, S, et al.** The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *The New England journal of medicine*. 4 July 1996, Cilt 335, 1, s. 1-7.
355. **Borst, Stephen E.** Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age and ageing*. November 2004, Cilt 33, 6, s. 548-555.
356. **Bhasin, S et Buckwalter, J G.** Testosterone supplementation in older men: a rational idea whose time has not yet come. *Journal of andrology*. September-October 2001, Cilt 22, 5, s. 718-731.
357. **Borst, Stephen E, et al.** Anabolic effects of testosterone are preserved during inhibition of 5alpha-reductase. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. August 2007, Cilt 293, 2, s. E507-514.

358. **Venken, Katrien, et al.** Bone and muscle protective potential of the prostate-sparing synthetic androgen 7alpha-methyl-19-nortestosterone: evidence from the aged orchidectomized male rat model. *Bone*. April 2005, Cilt 36, 4, s. 663-670.
359. **Li, James J, et al.** Discovery of potent and muscle selective androgen receptor modulators through scaffold modifications. *Journal of medicinal chemistry*. 28 June 2007, Cilt 50, 13, s. 3015-3025.
360. **Takala, J, et al.** Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *The New England journal of medicine*. 9 September 1999, Cilt 341, 11, s. 785-792.
361. **Frost, Robert A, et al.** Regulation of IGF-I mRNA and signal transducers and activators of transcription-3 and -5 (Stat-3 and -5) by GH in C2C12 myoblasts. *Endocrinology*. February 2002, Cilt 143, 2, s. 492-503.
362. **Leroith, Derek et Nissley, Peter.** Knock your SOCS off! *The Journal of clinical investigation*. February 2005, Cilt 115, 2, s. 233-236.
363. **Thompson, J L, et al.** Effects of human growth hormone, insulin-like growth factor I, and diet and exercise on body composition of obese postmenopausal women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. May 1998, Cilt 83, 5, s. 1477-1484.
364. **Pollak, M.** Insulin-like growth factor physiology and cancer risk. *European journal of cancer*. June 2000 , Cilt 36, 10, s. 1224-1228.
365. **Cobb, Laura J, et al.** Partitioning of IGFBP-5 actions in myogenesis: IGF-independent anti-apoptotic function. *Journal of cell science*. 1 April 2004, Cilt 117, Part 9, s. 1737-1746.
366. **Lemoine, Sophie, et al.** Estrogen receptor alpha mRNA in human skeletal muscles. *Medicine and science in sports and exercise*. March 2003, Cilt 35, 3, s. 439-443.

367. **Artaza, Jorge N, et al.** Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology*. August 2005, Cilt 146, 8, s. 3547-3557.
368. **Siriatt, Victoria, et al.** Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. August 2007, Cilt 15, 8, s. 1463-1470.
369. **Petersen, Anne Marie Winther, et al.** Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. September 2007, Cilt 293, 3, s. E843-848.
370. **Nakatani, Masashi, et al.** Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. *FASEB journal*. February 2008, Cilt 22, 2, s. 477-487.
371. **Morvan, Frederic, et al.** Blockade of activin type II receptors with a dual anti-ActRIIA/IIB antibody is critical to promote maximal skeletal muscle hypertrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 21 November 2017, Cilt 114, 47, s. 12448–12453.
372. **Bischoff-Ferrari, Heike A, et al.** Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 11 May 2005, Cilt 293, 18, s. 2257-2264.
373. **Janssen, Hennie C J P, et al.** Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *The American journal of clinical nutrition*. April 2002, Cilt 75, 4, s. 611-615.
374. **Carter, Christy S, et al.** Angiotensin-converting enzyme inhibition intervention in elderly persons: effects on body composition and physical performance. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. November 2005, Cilt 60, 11, s. 1437-1446.

375. **Han, Y, et al.** Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circulation research*. 2 April 1999, Cilt 84, 6, s. 695-703.
376. **Payne, Geoffrey W.** Effect of inflammation on the aging microcirculation: impact on skeletal muscle blood flow control. *Microcirculation*. 343-352 June 2006, Cilt 13, 4.
377. **Vescovo, G, et al.** Improved exercise tolerance after losartan and enalapril in heart failure: correlation with changes in skeletal muscle myosin heavy chain composition. *Circulation*. October 1998, Cilt 98, 17, s. 1742-1749.
378. **Onder, Graziano, et al.** Effects of ACE inhibitors on skeletal muscle. *Current pharmaceutical design*. 2006, Cilt 12, 16, s. 2057-2064.
379. **Brose, Andrea, et al.** Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. January 2003, Cilt 58, 1, s. 11-19.
380. **Haslett, P, et al.** The metabolic and immunologic effects of short-term thalidomide treatment of patients infected with the human immunodeficiency virus. *AIDS research and human retroviruses*. 10 August 1997, Cilt 13, 12, s. 1047-1054.
381. **Calabrese, L H, et al.** Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Annals of the rheumatic diseases*. November 2004, Cilt 63, Suppl 2, s. ii18-ii24.
382. **Robinson, Sian M, et al.** Diet and its relationship with grip strength in community-dwelling older men and women: the Hertfordshire cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. January 2008, Cilt 56, 1, s. 84-90.
383. **Marzetti, Emanuele, et al.** Effects of short-term GH supplementation and treadmill exercise training on physical performance and skeletal muscle apoptosis in

old rats. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*. February 2008, Cilt 294, 2, s. R558-567.

384. **Naylor, Amie, et al.** Sarcopenia: the role of apoptosis and modulation by caloric restriction. *Exercise and sport sciences reviews*. January 2008, Cilt 36, 1, s. 19-24.

385. **Semba, Richard D, Lauretani, Fulvio et Ferrucci, Luigi.** Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Archives of biochemistry and biophysics*. 15 February 2007, Cilt 458, 2, s. 141-145.

386. **Saglam, Melda, et al.** International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Perceptual and motor skills*. 2010, Cilt 111, 1, s. 278-84.

387. **Korkmaz, Murat et Eyigor, Sibel.** Association between sarcopenia and rheumatological diseases. *World Journal of Rheumatology*. Feb 20, 2019; 9(1): 1-8. 20 February 2019, Cilt 9, 1, s. 1-8.

388. **Nordén, Kristine Røren, et al.** Reduced Appendicular Lean Body Mass, Muscle Strength, and Size of Type II Muscle Fibers in Patients with Spondyloarthritis versus Healthy Controls: A Cross-Sectional Study. *TheScientificWorldJournal*. September 2016, Cilt 2016, s. 6507692.

389. **Song, Ran, et al.** Prevalence of and Factors Associated with Sarcopenia in Patients of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatology*. 2017, Cilt 69, suppl 10.

390. **Briot, Karine, et al.** Prospective assessment of body weight, body composition, and bone density changes in patients with spondyloarthropathy receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *The Journal of Rheumatology*. May 2008, Cilt 35, 5, s. 855-861.

391. **Barros, M.A., et al.** Sarcopenia reversal in ankylosing spondylitis (AS) under anti-tnf therapy: A 24-month longitudinal analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013, Cilt 71, s. 244-245.

392. **Aguiar, R, et al.** SARCOSPA - Sarcopenia in spondyloarthritis patients. *Acta reumatológica portuguesa*. Oct-Dec 2014, Cilt 39, 4, s. 322-326.
393. **An, Hyo Jin, et al.** Sarcopenia in Autoimmune and Rheumatic Diseases: A Comprehensive Review. *International journal of molecular sciences*. 7 August 2020, Cilt 21, 16, s. 5678.
394. **Coulter, Elaine H., et al.** Physical activity and sedentary behaviour and their associations with clinical measures in axial spondyloarthritis. *Rheumatology International volume*. 2010, Cilt 40, s. 375–381.
395. **Freiberger, Ellen, et al.** Physical activity, exercise, and sarcopenia - future challenges. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. September 2011, Cilt 161, 17-18, s. 416-425.
396. **Kaut, Irène Kona, et al.** Axial Spondyloarthritis and Cigarette Smoking. *The open rheumatology journal*. 2017, Cilt 11, s. 53-61.
397. **Jo, Yoonjoo, et al.** Association between Cigarette Smoking and Sarcopenia according to Obesity in the Middle-Aged and Elderly Korean Population: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2008–2011). *Korean journal of family medicine*. March 2019, Cilt 40, 2, s. 87-92.
398. **Kwon, Yu-Jin, et al.** Associations between high-risk alcohol consumption and sarcopenia among postmenopausal women. [dü.] 1027. *Menopause (New York, N.Y.)*. September 2017, Cilt 24, 9, s. 1022.
399. **Hirani, Vasant, et al.** Low Hemoglobin Concentrations Are Associated With Sarcopenia, Physical Performance, and Disability in Older Australian Men in Cross-sectional and Longitudinal Analysis: The Concord Health and Ageing in Men Project. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. December 2016, Cilt 71, 12, s. 1667-1675.



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA SARKOPENİ SIKLIĞI VE
İLİŞKİLİ OLABİLECEK FAKTÖRLER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. KÜBRANUR DEMİR

DÜZCE-2020