

T1181

T.C.
Akdeniz Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D.
Romatoloji Bilim Dalı

**ROMATOİD ARTRİTTE SERUM KAS ENZİM SEVİYELERİ
VE KLİNİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

T1181 /1-1

- Uzmanlık Tezi -

Dr. Cahit KAÇAR

" Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir "

Antalya, 1998

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca her zaman ilgi ve desteğini gördüğüm, çalışmalarım da daima yol gösteren ve yardımını esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Aker AKYOKUŞ'a, yetişmemde büyük katkıları olan Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Mehmet ARMAN, Prof. Dr. Tiraje TUNCER ve Doç. Dr. Bülent BÜTÜN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam esnasında bana her türlü yardımı ve kolaylığı gösteren Merkez Laboratuvarı sorumluları ve çalışanlarına, birlikte çalışmaktan her zaman gurur duyduğum kliniğimiz araştırma görevlilerine ve fizyoterapistlerine de teşekkür ederim.

Dr. Cahit KAÇAR

İ Ç İ N D E K İ L E R

	SAYFA NO
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2 - 26
Romatoid Artrit	2 - 13
Kas Dokusu	14 - 16
Kas Enzimleri	17 - 26
MATERYAL VE METOD	27 - 28
SONUÇLAR	29 - 30
TARTIŞMA	31 - 33
SONUÇ	34
ÖZET	35
KAYNAKLAR	36 - 42

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit deformiteler ve kas atrofilerine ve bunlara bağı olarak da maluliyete neden olmakta, bu şekilde ekonomik ve toplumsal sorunlara yol açmaktadır. Hastalıkta kaslarda görülen değişikliklerin patogeneze ilişkin miyozit, kullanmama, ağrıya karşı refleks cevap, hastalığın ekstraartiküler bir bulgusu, ilaçlara bağı miyopatiler gibi tanımlamalar yapılmıştır. Ancak bunlardan hiçbirisi tek başına tabloyu açıklamaya yetmemektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda enflamatuvar romatizmal hastalığı olanlarda serum kas enzimlerinin düşük seviyede olduğu saptanmıştır. Bunun klinik önemi ise akut miyokard enfarktüsü geçirenlerde yanlış tanıya yol açma ihtimali olmasıdır. Bunun yanısıra, klinik ve histolojik olarak aktif miyoziti olan hastalarda dahi düşük seviyelerin olabileceğı ve miyozit tablosu gözden kaçabileceğı için klinik ve diğer laboratuvar bulguları miyozit ile uyumlu olan olgularda bu durumun gözönüne alınmasının doğru olacağı bildirilmiştir. Enflamatuvar romatizmal hastalıkların en sık görülenlerinden olan romatoid artritte serum kas enzimleri düzeyini ve bunların klinik parametreler ile ilişkisini araştırmak amacı ile bu çalışma planlandı.

GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit (RA) eklemleri, çok nadir olarak eklem dışı dokuları tutan, eklemlerde deformitelere neden olan, kronik, sistemik, eroziv, enflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık olarak görülür ve kadın/erkek oranı 2-3/1'dir. Genç yaşlarda cins farklılığı aşıkarak olmakla birlikte 60 yaş üzerinde her iki cinste de hastalık insidansı yaklaşık eşittir. Hastalığın tüm dünyadaki prevalans hızı yaklaşık %1 olarak tahmin edilmektedir, ancak farklı toplumlarda değişik oranlar bildirilmiştir. Tüm yaş gruplarında bildirilmekle birlikte 4.-5. dekadta pik yapmaktadır (1,2,3,4).

Etyoloji: Hastalığın etyolojisi bilinmemektedir. En çok enfeksiyonlar, genetik ve hormonal nedenler suçlanmaktadır.

RA, otoimmün hastalıklar olarak bilinen ve muhtemelen bozulmuş immünitenin olduğu bir grup hastalıktan bir tanesidir. Spesifik veya nonspesifik konak immün cevabına ait birçok delil olmakla birlikte hedef antijenin natürü ve tetikleme mekanizması kesin anlaşılmış değildir. Diğer birçok yaygın hastalık gibi genetik ve çevresel etkenlerin etkili olduğu multifaktöriyel bir hastalık olması olasıdır. Nongenetik faktörler muhtemelen başlangıç artritojenik stimulusu sağlarken, genetik faktörler de hastalığın başlangıcı, seyri, tipi gibi özellikler üzerine etkili olabilir. Ancak bu ayırım mutlak değildir. Çünkü, örnek olarak mekanik faktörler gibi bazı dış etkenler artropatinin ilerlemesinde de etkilidir ve bu duruma paralize ekstremitelerde hastalığın nisbeten geçmesi örnek gösterilebilir (1,3,4).

RA'te genetik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmüştür. Hastalıkta ailesel birikimler bildirilmiştir ve hastalıklı kişilerin birinci derece akrabalarında hastalık sık görülmektedir. Ancak ailesel gruplaşmalar hem genetik, hem de çevresel etkilerden kaynaklanabilir. Bu konu

ile ilgili İngiltere'de ikizler üzerinde yapılan bir çalışma ile çevresel faktörlerin önemli olduğu ileri sürülmüştür. Doku tipleri ile yapılan ilk araştırmalar sonrası class I alelleri ile zayıf bir ilişki olduğu bulunmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalar ile class II gen ürünlerini (HLA-DP, DQ, DR) bulunduran bireylerde hastalığa bir yatkınlık ve özellikle HLA-DR4 grubunda 4 kat fazla risk bulunmuştur. Buna karşılık HLA-DR1'de ise bu ilişki daha zayıf olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-DR4 kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (3,5).

Enfeksiyöz ajanların hastalıkta etkili olduğu görüşü yaygın bir destek bulmuş, özellikle viruslar, mikoplazmalar, klostridium perfringens sorumlu tutulmuş, fakat yapılan araştırmalar ile kesin bir sonuç elde edilememiştir. Viruslardan özellikle Epstein Barr başta olmak üzere kızamık, rubella, parvoviruslar, sitomegalovirus sorumlu tutulmuştur. Ülkemizde geniş bir vaka grubunda yapılan çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben hastalığın başlaması vakaların %5.63'ünde saptanmıştır (1,3,6).

Hastalığın kadınlarda daha sık görülmesi seks hormonlarının etyolojide etkili olabileceğini düşündürmüştür. Gebelikte hastalığın hafiflemesi, postpartum alevlenmesi de bu görüşü desteklemektedir. Da Silva ve arkadaşları literatür araştırması sonucu RA'li gebelerin %77'sinde remisyon geliştiğini, fakat doğum sonrası 6 ayda %81'inde relaps görüldüğünü bildirmişlerdir. Bunun gebelikte oluşan immünoşüpresyon veya artan kortizol seviyesinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (2,7).

Klinik bulgular: Hastalık kış aylarında yaz aylarından daha sık başlamaktadır. Hastalığın başlangıç dönemine ait presipite edici bir faktör tesbit edilebilir. Emosyonel stres bunların başında gelir ve hastalığın başlangıcında psikik travma saptanabilir. Semptomların başlamasından birkaç ay öncesinde sevilen birisinin ölümü, ailede hastalık, boşanma, iş değişikliği gibi bir olay tespit edilebilir (1,2,6).

Diffüz simetrik eklem ağrısı ve şişliği en sık semptomdur. Hastalık genellikle tedrici, daha az olarak da ani bir başlangıç gösterir. Artiküler bulgular bir veya daha fazla eklemden başlar. Ancak hastalık ekstraartiküler veya nonartiküler (lokal bursit, tenosinovit) ya da sistemik bulgularla da başlayabilir. Genellikle hastalığın başlangıcı artiküler bulgular belirgin olmak üzere halsizlik, anoreksia, kilo kaybı ve ateş gibi sistemik semptomlarla birlikte (1,2).

Eklem bulguları: En sık başlama şekli el bileği, metakarpofalangial (MKF), proksimal interfalangial (PIF), ayak bileği, metatarsofalangial (MTF) eklemler gibi periferik küçük eklemlerden başlayan şekildir ve genellikle simetriktir. Tabloya sabah tutukluğu eşlik eder. Daha az olarak omuz veya diz eklemi gibi büyük bir eklemden başlayan, yavaş başlangıçlı monoartiküler şekil görülür. Semptomlar bir veya iki eklemden sınırlı kalabilmekle birlikte, sıklıkla günler veya haftalar içinde el bileği, parmaklar, ayak bileği ve ayak eklemleri de eklenir (2).

Hastalık omuzlar, dirsekler, el bilekleri ve parmaklar, kalçalar, dizler, ayak bilekleri ve ayak eklemlerinde tutulumla ani poliartiküler başlangıç gösterebilir. Bu tip herhangi bir yaşta görülmekle birlikte daha çok yaşlılarda görülür. Eklem ağrısı, şişlik, kısıtlılık tabloya eşlik eder (2).

Hastalık aniden palindromik romatizma şeklinde de başlayabilir. Bir veya daha fazla büyük eklem ve/veya periferik eklemlerde poliartrit atakları görülebilir. Saatler veya günler içinde tablo geriler ve ataklar arası normaldir. Bu tablo haftalar veya aylarca devam edebilir ve ataklar ve şiddeti sıklaşarak klasik tablo yerleşir. Palindromik romatizma tanısı konulan vakaların en azından 1/3'ünde tipik RA geliştiği bildirilmiştir (1,2).

Hastalarda tenosinovit, el bileği volar tenosinovitine bağlı karpal tünel sendromu ve bursit gibi semptomlar görülebilir ve bazen ilk bulgu olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda boyun,

dizler, kalçalar ve omuzların tutulumu sonucu poliartralji, polimiyalji ve halsizlik bulunabilir (1,2).

Hastalığın ileri dönemlerinde elde interosseal kas atrofisi sonucu tepe-vadi görünümü, MKF eklemlerde subluksasyonlara bağlı ulnar deviasyon, başparmakta MKF eklemlerde fleksiyon ve interfalangial eklemlerde hiperekstansiyon sonucu Z deformitesi, PİF eklemlerde fleksiyon ve DİF eklemlerde hiperekstansiyon sonucu Boutonniere (düğme iliği) deformitesi, PİF eklemlerde hiperekstansiyon, MKF ve DİF eklemlerde fleksiyon sonucu kuğu boynu deformitesi gelişir. Nadiren osteolizis sonucu parmak derisinde kıvrımlar oluşur ve parmak ucundan asılınca uzar. Buna teleskop arazi denir. El bileğinde radioulnar eklemi stabilize eden ligament sinovit sonucu yıpranırsa ulna dorsal yöne kayar ve muayenede basılınca piyano tuşuna basılıyormuş gibi yer değiştirir ki kaput ulna sendromu olarak adlandırılır. Bunların yanında hastalarda tendon rüptürleri ve kontraktürler görülebilir. Daha ileri dönemlerde sekonder dejeneratif değişiklikler tabloya eklenir (1,2).

Romatoid nodül: Subkutan nodüller romatoid faktör (RF) (+) olan hastaların yaklaşık %20'sinde, nadiren de RF (-) olan hastalarda görülür. Nodüller hastalığın aktivitesini gösterir ve şiddetli hastalıkla birliktedir. Sıklıkla basınca maruz kalan bölgelerde ortaya çıkarlar. Dirsekler, el parmak eklemleri, iskial ve sakral çıkıntılar, oksipital bölge ve aşil tendonu sık yerleşim yeridir. Sert ve sıklıkla alttaki periosta yapışık durumdadır. Histolojik olarak fibroblastlarla çevrelenmiş fokal santral fibrinoid nekroz görülür. Hastalık modifiye edici ilaçlarla tedavi sırasında gerileyebilirler (1,8).

Lenfadenopati: Aktif hastalıkta lenfadenopati sık bulunur ve aksiller, inguinal bölgelerde tesbit edilebilir. Enflamasyonlu eklem bölgelerinde sıktır. Genellikle ağrısız ve mobildir. Hastalığın kontrol altına alınması ile azalır. Histolojik olarak folliküler hiperplazi görülür ve nadiren lenfomayı düşündürebilir (1,8).

Karaciğer bulguları: RA'te hastalığın aktif döneminde karaciğer enzimlerinde, özellikle de aspartat aminotransferaz ve alkalen fosfataz seviyesinde artma görülebilir. Karaciğer fonksiyon anormallikleri artmış eritrosit sedimentasyon hızı, anemi ve trombositoz ile paraleldir. Hastalığın kontrol altına alınması ile enzim seviyeleri normale döner. Tedavide kullanılan nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar da enzim anormalliklerine neden olabilir ve bu nedenle enzim yükselmelerinin ilaçlardan mı, hastalık aktivitesinden mi olduğunu ayırmak güçtür (8).

Akciğer bulguları: RA'te pulmoner tutulum siktir, fakat klinik bulgular daha azdır. Otopsi çalışmalarında plevral tutulum %50'nin üzerinde bildirilmiştir. Plevral sıvı eksuda vasfında, hücre sayısı az, protein 3 gr/dl'den fazla ve glikoz 25 mg/dl'den azdır. RA'te akciğer tutulumuna bağlı olarak kaviteasyon, plevral efüzyon ve bronkoplevral fistül görülebilir (1,8).

Kalp bulguları: Perikardit RA'te sık olmakla birlikte semptomatik perikardit nadirdir. RF (+) ve nodüllü hastalarda sık görülür. Sıvının analizinde protein yüksek, kompleman ve glikoz düşük, RF (+) tesbit edilir. Hastalığın kontrol altına alınması ile geriler (1,8).

Göz bulguları: En sık göz bulgusu keratokonjunktivitis sikkadır ve hastaların %10-35'inde görülür. Gözde yanma, yabancı cisim hissi, mukoid salgılama görülür. Tanıda Schirmer testi yapılır. Tedavisi semptomatiktir. Ayrıca skleritis, episkleritis, skleromalazia perforans ve keratit görülebilir. RA tedavisinde kullanılan ilaçlar da gözü etkileyebilir. Kortikosteroidler glokom ve katarakt, Altın tuzları korneal ve konjuktival birikme ve Klorokin keratopati ve retinopati yapabilir (1,8,9,10,11).

Nörolojik bulgular: Periferik tuzak nöropati görülebilir ve lokal sinovitin derecesi ile korele olma eğilimindedir. Atlantoaksial ve subaksial subluksasyon sonucu servikal miyelopati görülebilir. Hastalarda Babinsky pozitifliği, hiperrefleksi ve güçsüzlük tesbit edilir. Ayrıca hastalarda periferik duyuşal veya sensorimotor nöropati görülebilir (1,8).

Kas bulguları: Kas güçsüzlüğü RA'li hastalarda sık görülen bir bulgudur. Bu hastalarda ekstremitelerde izometrik ve izokinetik kas gücü ve fonksiyonel kapasite azalmıştır. Genellikle artrit ve deformite sonucu kullanmamaya bağlı olarak ortaya çıkan atrofi sorumlu tutulmaktadır. Bunun yanında ağrıya refleks cevap, kortikosteroid tedavisi, hastalığın ekstraartiküler bir bulgusu gibi nedenler de sorumlu tutulmuştur. Bu sonuçların ışığında multifaktöriyel olabileceği bildirilmiştir. RA'li hastalarda yapılan histolojik çalışmalar ile kaslarda tip II liflerde atrofi saptanmıştır. Bununla birlikte tip I liflerde atrofi, kas liflerinde nekroz, enflamatuvar miyopati de bildirilmiştir ve saptanan morfolojik değişikliklerin nonspesifik olduğu belirtilmiştir. Ayrıca Penisillamin-D'ye bağlı polimiyozit, Klorokine bağlı nöromiyopati ve kortikosteroidlere bağlı kas atrofisi de görülebilir (1,8,12,13,14,15,16).

Romatoid vaskülit: RA'te periferik sinirlerin ve ekstremitelerin nadiren de diğer organların küçük ve orta çaplı arterlerinde vaskülit görülebilir. Klinik olarak 3 major tipte ortaya çıkar. Bunlar obliteratif endarteritis, subakut arteritis ve fulminant vaskülitir. HLA-DR4 ile ilişkilidir. Sistemik vaskülit nadirdir ve genellikle 10 yıldan uzun süreli hastalıkta görülür. Nadiren başlangıçta sistemik vaskülit görülebilir ve kötü prognozu gösterir. Bu hastalarda destrüktif artrit, yüksek titrede RF (+) ve nodüller vardır (1,8).

Laboratuvar bulguları: RF, IgG'nin Fc kısmına karşı yönelmiş anti-gamma globulindir ve en sık IgM yapısındadır. RA tanı kriterleri içinde yer aldığı için tanı açısından değer taşır. Ancak hastalığa spesifik değildir. Muhtemelen T hücreleri tarafından aktive edilmiş, sinovial plazmositlerce sentezlenirler. Hastaların %75-80'inde bulunur. Ayrıca otoimmün hastalıklar, bazı enfeksiyonlar, B hücre lenfoproliferatif hastalıkları, hipergammaglobulinemiler ve yaşlı popülasyonun bir kısmında bulunabilir (1,4).

RA'te anemi sık bir bulgudur ve nedeni multifaktöriyeldir. Eritrosit ömründe kısalma ve hemoliz, gastrointestinal kan kayıpları, kronik enflamasyon ve anormal demir metabolizması

neden olabilir. Demir kullanımı bozulmuştur. Serum demiri ve transferrin konsantrasyonu azalmıştır. Buna karşılık ferritin ve hemosiderin miktarı artmıştır. Hastalarda eritropoietin seviyesinin ve eritropoietine kemik iliği cevabının azaldığı bildirilmiştir. Anemi genellikle normokrom, normositerdir. Trombositoz aktif hastalıkta sıktır. Trombositozun derecesi aktif sinovitli eklem sayısı ile koreledir ve ekstraartiküler bulgular ile birlikte olabilir. Trombositozun mekanizması bilinmemektedir ve trombotik olaylara neden olmaz (1,8).

Hastalığın aktif döneminde akut faz yanıtı olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve CRP'de artış vardır. Hastaların yaklaşık %25'inde hastalık aktivitesi ile ilişkili olmaksızın lökositoz bulunabilir (1).

Serum kompleman seviyesi genellikle normaldir. IgG, IgM ve IgA'da artış bulunabilir. Sinovial sıvı analizinde hücre sayısı 5000-60000 arasında tesbit edilebilir ve %75'i nötrofildir. Glikoz ve kompleman seviyesi düşüktür (1).

Radyolojik bulgular: En erken bulgular tutulan eklemlerde yumuşak doku şişliği, juksta-artiküler osteoporoz ve erozyonlardır. Eroziv hastalık agresif artropatiyi gösterir. El bileğinde, styloid çıkıntılarda erozyonlar görülebilir. İleri dönemlerde eklem aralıklarında daralma, subluksasyonlar ve deformiteler, ulnar deviasyon ve ankilozlar görülebilir (1,17).

Kalça eklemi hastaların %50'sinde etkilenir. Kartilajın kaybı sonucu eklem aksiyal düzlemde yer değiştirir, erozyonlar ve asetabular protrüzyon görülebilir. Nadiren kortikosteroid tedavisine sekonder olarak gelişen femur başı osteonekrozu görülebilir (1,17).

Servikal omurga hastaların %60-70'inde etkilenir. Atlanto-odontoid ve subaksiyal tutulum görülebilir. Ayrıca vertikal ve lateral subluksasyonlar da gelişebilir. Atlas ile odontoid arası mesafe 3 mm'den fazla ise subluksasyon olarak kabul edilir. Odontoidte erozyonlar oluşabilir (1,17).

Tanı kriterleri: Tanı kriterleri 1987'de ACR tarafından düzenlenmiştir. Tanı kriterleri ve açıklamalar Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: ACR-1987 RA tanı kriterleri.

Kriter	Tanımlama
Sabah tutukluğu	En az 1 saat sürmelidir
3 veya fazla eklemdede artrit	14 eklemdede ve şişlik veya sıvı ile birlikte
El eklemleri artrit	El bileği,MKF,PİF'den en az birisinde
Simetrik artrit	MKF,PİF,MTF'de tam simetri gerekmez
Romatoid nodül	Ekstansör yüzlerde,kemik çıkıntılarda
RF pozitifliği	Herhangi bir metodla
Radyolojik değişiklikler	El ve el bileklerinde tipik erozyon ve periartiküler osteoporoz

İlk 4 tanesi en az 6 haftadır bulunmalıdır ve RA tanısı için en az 4 tanesi bulunmalıdır (2).

Tedavi: Tedavide amaçlar ağrının giderilmesi, fonksiyonun muhafazası, deformiteden korunma, eğer bunlar oluşmuş ise kaybedilen fonksiyonun geri kazanılması, deformitelerin düzeltilmesi, kişisel ve çevresel adaptasyonun sağlanması ve hastanın memnun edilmesidir (18,19).

Tedaviye hasta ve ailenin eğitimi ve motivasyonu ile başlanır. Hastaya RA'in doğası, oluşacak deformiteler, tedavide hastanın uyumunun önemi, hastalığın kronik olduğu ve takibi gerektiği açıklanmalıdır (18,19,20).

Hastaların gün içi dinlenme periyodları düzenlenmelidir. Hastaların çoğunda bu istirahat periyodu öğleden sonra 2 saat olarak düzenlenir ve bu yeterli dinlenmeyi sağlar. Aktif dönemdeki hastalar hastaneye yatırılarak fiziksel ve emosyonel stresten korunması sağlanır. Enflamasyonlu eklemde splint ile kısa süreli istirahate alınması ağrıyı azaltır ve deformitelerin önlenmesinde yararlı olabilir. Bu dönemde ayrıca soğuk, alçak frekanslı akım veya TENS uygulamaları yararlı olur (18,19,20).

Hastalarda istirahat kadar egzersizin de önemi büyüktür. İkisi arasında kas gücünü ve hareket genişliğini koruyacak kadar egzersiz, enflamasyonu azaltacak kadar istirahat şeklinde bir denge olmalıdır. Hastalar günde bir kez eklemlerine tam genişlikte hareket yaptırmalıdır. RA'te fizyoterapi programı izometrik egzersiz, relaksasyon egzersizi, eklem hareket genişliğini koruyucu egzersiz, fizik kondisyon egzersizleri ve postürün muhafazasını sağlayıcı egzersizlerden oluşur (19,20,21).

İlaç tedavisi birinci kuşak ilaçlar ve ikinci kuşak veya hastalık modifiye edici ilaçlar olarak ayrılır. Birinci grup ilaçlar nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar ve analjezikler ile kortikosteroidlerden oluşur. Geleneksel tedavi nonsteroid antienflamatuvarlardan hastalık modifiye edici ilaçlara doğru gidiş gösterir. Kortikosteroidler ise bu iki grup arasında köprü görevi görür (18,19,20).

Salisilat ve nonsteroid antienflamatuvarlar: Salisilatlar özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın kullanılmaktadır. Serum seviyesi 20-30 mg/dl olacak şekilde verilir. Toleransın özellikle enterik kaplı preparatlarda iyi olduğu bildirilmiştir. Naproksen, İbuprofen, Diklofenak, Ketoprofen ve Oksikam türevleri gibi bir çok diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar kullanılmakla birlikte bu grupta en çok tercih edilen İndometazindir. 200 mg/gün doza kadar çıkılabilir. Baş ağrısı, bulantı, kusma yapabilir. Buna ilaveten tüm nonsteroidal antienflamatuvarların kullanımında gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Ayrıca hekim bu ilaçların glomerular filtrasyon hızında azalma, hipertansiyon ve ödeme neden olabileceklerini unutmamalıdır (8,12,13,23).

Kortikosteroidler: Hastalığın klinik bulgularına nonsteroid antienflamatuvarlar ile cevap alınamazsa kortikosteroidler eklenebilir. Sistemik veya intraartiküler formda kullanılabilir. Klinik tabloya göre 5-60 mg/gün, nadiren daha yüksek dozlarda veya 1 gr/gün dozda pulse kortikosteroid tedavisi şeklinde kullanılabilir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal ekseninde supresyon,

osteoporoz, gastrointestinal irritasyon, hiperglisemi, hiperlipidemi, psikoz, miyopati, avasküler nekrozis, glokom, katarakt, akne, kılınma gibi yan etkilere neden olabilir. 10 mg/gün üzerinde dozda kullanımından yan etkiler, özellikle de osteoporoz yapıcı etkisi nedeniyle kaçınılmaktadır. Düşük dozda hastalıkta sıklıkla etkin ve güvenli olduğu bildirilmiştir (10,18,19,20,23,24,25).

Hastalığı modifiye edici ajanlar uzun süreli olarak ve hastalıkta remisyon sağlamak için kullanılırlar. Bu ilaçları şu durumlarda kullanılırlar (18):

- Kesin RA tanısı konulması
- Persistent polisinovit
- Uzun sabah tutukluğu
- Fonksiyonel kapasitede azalma
- Aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasının olması
 - * Birinci kuşak ilaçlara yeterli cevap alınamaması
 - * Progresif eklem deformitesi
 - * Radyolojik eklem aralığı daralması
 - * Radyolojik eroziv değişiklik

Progresif RA'te kombine hastalık modifiye ilaç tedavisi verilmesi önerilmektedir. Progresif hastalık göstergeleri şunlardır (19,22,26):

1. RF (+) olması
2. Romatoid nodül bulunması
3. Genç kadın hasta
4. Üst ekstremitte tutulumlu yavaş başlangıçlı hastalık
5. Sistemik hastalık
6. Trombositoz

7. İmmün kompleks bulunması

8. Radyolojik erozyonlar

9. HLA-DR4, Dw4, Dw14 doku tipleri

Bu grupta Hidroksiklorokin ve Klorokin, Altın tuzları, Sulfasalazin, Penisillamine-D ve immünosupresifler yer alır.

Hidroksiklorokin/Klorokin: RA tedavisinde genellikle ilk tercih edilen ilaçtır.

Hidroksiklorokin 200-400 mg/gün, Klorokin ise 250 mg/gün dozda kullanılır. Özellikle kollajen doku hastalığı ile tam ayrılmamış vakalarda tercih edilir. Doza bağlı oküler toksisitede erken tanı önemlidir. Bu nedenle semptom olduğu zaman veya 6 ay ara ile periyodik göz muayenesi gereklidir. Ayrıca miyopatiye neden olabilir (9,18,19,22).

Altın tuzları: Oral veya parenteral kullanılabilir. Oral altın tedavisine cevabın daha az olduğu bildirilmekle birlikte düşük toksisitesi nedeniyle tercih edilmektedir. 6 mg/gün dozda ve iki defada verilir. Tedavini başlangıcında diare görülebilmekle birlikte diğer yan etkiler daha azdır (11,18).

Parenteral altın tedavisi 10-25 mg test dozlarından sonra 25-50 mg/haftalık dozda 4-6 ay süre ile verilir ve yaklaşık 1 gr kumulatif doza ulaşmış olur. Daha sonra enjeksiyonların arası uzatılır ve aylık enjeksiyonlar şeklinde sürdürülür (11,18).

Cilt erupsiyonları ve kaşıntı, mukozal ülserler, lökopeni, trombositopeni, proteinüri, mikrohematüri, gastrointestinal yakınımalar, karaciğer enzimlerinde yükselme, korneal depolanma ve pulmoner reaksiyonlar gibi yan etkilere neden olabilir (11,18).

Methotreksat: Bir folik asid antagonistidir ve son zamanlarda RA ve psöriatik artrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hızlı etki göstermesi nedeniyle tercih edilir ve genellikle 4-6 hafta içinde etki görülür. Doz 7.5-25 mg/hafta arasında değişmektedir. Sitopeni

veya aplazi, enfeksiyonlara yatkınlık, saç dökülmesi, stomatit, hepatik, pulmoner, gastrointestinal yakınımalar gibi yan etkilere neden olabilir (20,27,28).

Sulfasalazin: Sulfapiridin ve 5-aminosalisilik asitten oluşur. Etkisi Penisillamine-D ve Altın tuzlarına göre daha az olmakla birlikte güvenlik profili yüksektir. Etki mekanizması bilinmemektedir, ancak muhtemelen Sulfapiridine bağlıdır. Gastrointestinal, hepatik, hematolojik ve mukokutaneoz yan etkilere neden olabilir (20,29).

Penisillamine-D: Toksik etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımı zor olmakla birlikte uzun süreli remisyon görülebilir. 600-900 mg/gün dozda kullanılır. Proteinüri, kaşıntı, miyozit, miyasteni, pemfigus, ilaç lupusu, pulmoner, mukokutaneoz, hematolojik ve gastrointestinal yan etkiler görülebilir (20,30).

Siklosporin A: RA'te son zamanlarda kullanılmaya başlanmıştır. 2.5-5 mg/kg/gün dozda kullanılır. Potansiyel nefrotoksik etkisi vardır ve serum kreatinin seviyesinde artmaya ve hipertansiyona neden olabilir (20,31).

Azathiopirin: Bir pürin analogudur ve hücrel pürin sentezini bozar. Antienflamatuvar ve immünosupresif etkileri vardır. Özellikle romatoid vaskülit vakalarında tercih edilir. Genellikle 150 mg/gün dozda kullanılmakla birlikte doz aralığı 75-200 mg/gün arasında değişmektedir. En sık yan etkisi kemik iliği toksisitesi ve gastrointestinal sistem yakınımıdır. Kemik iliği toksisitesi genellikle geri dönüşümlüdür. Karaciğer enzimlerinde yükselme yapabilir, ayrıca malignite yapma ihtimali vardır (20,30).

RA'te tüm bu tedavilere rağmen deformiteler ortaya çıkmaktadır. Hastalığın ileri dönemlerinde oluşan deformiteleri düzeltmek için cerrahi operasyonlar yapılabilir (21).

KAS DOKUSU

Kas dokusu insan vücudunda en çok bulunan dokudur ve vücudun yaklaşık %40 kadarı iskelet kasından, %5-10 kadarı da düz kas ve kalp kasından oluşmaktadır (32).

İnsan vücudunda 3 farklı tipte kas dokusu vardır:

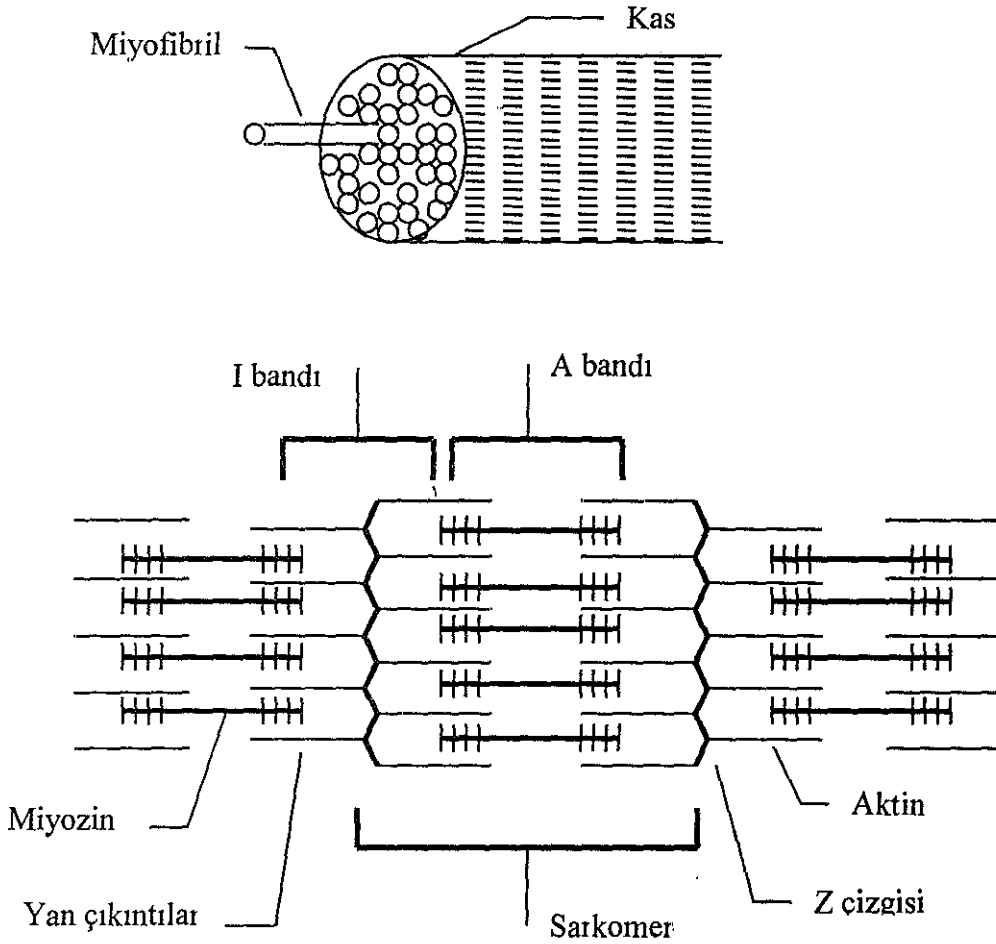
1. İskelet kası
2. Kalp kası
3. Düz kas

İskelet kası insan vücudunda potansiyel enerjiyi kinetik enerjiye çeviren dokudur ve biyokimyasal olarak motor görevi görür. Vücut dokuları arasında en yüksek oranda bulunur ve hayatın farklı dönemlerinde miktarı değişiklik gösterir. Vücut ağırlığının doğum sonrasında %25'ini, gençlerde %40'ını ve yetişkinlerde %30 kadarını oluşturur (33).

İskelet kası anatomik olarak dallanma göstermeyen, paralel yerleşimli, silindirik hücreler ve miyotubullerden oluşmuştur. İskelet kasında bulunan hücreler uzun ve çok çekirdekli yapıya sahiptirler. Plazma membranları sarkolemma olarak adlandırılır. Sarkoplazma olarak bilinen hücre içi sıvıda bulunan maddelerin başlıcaları glikojen, glikolitik enzimler, adenosin trifosfat (ATP), adenosin difosfat (ADP), adenosin monofosfat (AMP), fosfat, fosfokreatin, kreatin, inorganik elektrolitler, aminoasitler ve peptidlerdir (34,35).

İskelet kasının genel bileşiminde yaş kas dokusu itibarıyla %72-80 oranında su, %20-28 oranında da katı maddeler bulunmaktadır. Kas dokusu başlıca kas liflerinden oluşur ve bunlarda miyofibril denen yapılardan oluşur. Birçok kasta lif boyu kasın boyu kadardır ve genellikle her lifin ortası yakınlarında tek bir sinir ucu tarafından innerve edilir. Kas hücresi hacminin büyük kısmını kasılabilir yapı olan miyofibriller oluşturur ve her bir miyofibril birçok miyofilaman içerir. Kas dokusunda miyofibrillerin yapısını, total lif proteinlerinin %60

kadarını oluşturan kasılabilir proteinler ile diğer bazı proteinler meydana getirir. Miyofibrillerin yapısında bulunan ve kasılma aktivitesi ile ilişkili proteinlerin başlıcaları miyozin, aktin, tropomiyozin ve troponindir. Aktin ve miyozin içiçe geçmiş yapılar şeklinde yerleşirler ve açık ve koyu şeritler halinde dizilirler. Açık şeritler aktinden oluşmuştur ve polarize ışığa karşı izotrop özellikte olduğu için buna I bandı adı verilmiştir. Koyu şeritler ise miyozinden oluşmuştur. Polarize ışığa karşı anizotrop özelliği nedeni ile A bandı adını alır. Aktin filamentleri Z çizgisi denilen bölümde bu çizgiye ve birbirlerine tutunurlar. Miyozin filamentleri üzerinde yerleşmiş olan yan çıkıntılar ile aktin filamentleri arasındaki etkileşme sonucu kasılma oluşmaktadır (32,33,34). (Şekil 1).



Şekil 1: Kas lifinin morfolojik yapısı

Miyofibrillerin yapısında bulunan diğer proteinler grubunda ise mitokondri, sarkoplazmik retikulum gibi organellerde bulunan, çözünür bölümde yer alan ve genel metabolik aktivite ile ilişkili olan çözünür enzim ve proteinler yer alır (33).

Kas dokusunda bulunan başlıca enzimler şunlardır (36):

1. Kreatin kinaz (CK)
2. Laktik dehidrogenaz (LDH)
3. Aldolaz
4. Aspartat aminotransferaz (AST)
5. Alanin aminotransferaz (ALT)

KAS ENZİMLERİ

Enzimler protein yapısında, katalitik özellikleri olan biyolojik materyallerdir. İn vitro ve biyolojik olarak kimyasal reaksiyonların hızını artırırlar. Hücre içindeki kimyasal tepkimeleri hücrenin ihtiyaçlarına uygun şekilde katalizlemektedirler. Yapılarındaki aminoasitlerin dizilişi ve üç boyutlu yapısı bu etkilerinde en önemli etkindir (33,37).

Protein olmayan katalizörlerin aksine her enzim sıklıkla sadece bir reaksiyonu katalize eder ve bu nedenle reaksiyona özgü katalizörlerdir. Hayat enzimlerle mümkün hale geldiği için bu moleküller tıpta oldukça ilgi çekmişlerdir ve günümüzde de tanı ve tedavi amacı ile kullanılmaktadırlar (38).

Plazmada bulunan enzimler iki ana gruba ayrılabilir:

1. Plazma spesifik enzimler
2. Non-plazma spesifik enzimler

Plazma-spesifik enzimler plazmada fonksiyon görürler ve plazma bu enzimlerin etki gösterdikleri alandır. Plazmada dokulardan yüksek miktarlarda bulunurlar. Bu enzimlere örnek olarak pıhtılaşma enzimleri, feroksidad, psödokolinesteraz, lipoprotein lipaz örnek gösterilebilir (37).

Non-plazma spesifik enzimlerin plazmadaki fonksiyonları bilinmemektedir. Plazmada dokudan daha az seviyelerde bulunurlar. Amilaz, lipaz gibi enzimler bu gruba örnek gösterilebilir. Bulundukları dokulardaki hücrel hasar sonucu bu enzimler plazmada ani artış gösterebilir. CK, LDH, AST ve ALT enzimlerindeki ani yükselmeler de buna örnek gösterilebilir (37).

Bazı enzim seviyelerinde dişi ve erkek cins için farklılıklar ortaya çıkabilir. Bu farklılıklar kas kitlesi, egzersiz ve hormon konsantrasyonları ile ilişkili olabilir. CK enziminin erkeklerde

kadınlara göre daha geniş referans aralığı olduğu bildirilmiştir ve bu etkidен kas kitlesi sorumlu tutulmaktadır. Benzer şekilde siyahlarda beyazlara oranla daha geniş bir referans aralığı vardır, fakat bu etki iki toplum arasında ırk dışındaki çeşitli faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Egzersiz ve ambulasyon çeşitli enzimlerin referans aralığında değişikliklere neden olabilmektedir. Birkaç gün yatak istirahati yapan bir kişide CK seviyesi hareketli kişilere göre %20-30 oranında daha düşüktür. Egzersiz sonucu CK seviyesinde artma görülür ve bu CK-MM tipinde ortaya çıkar, bu artış genellikle egzersiz aşırı yorucu olmamışsa 2-24 saat içinde kaybolur. Buna karşılık miyokard infarktüsünde ortaya çıkan CK artışı CK-MB tipindedir. Uzun mesafe koşucularında CK-MB beklenen değerden 3 kat ve total CK seviyesi de 40 kat fazla olabilir. Egzersiz ile CK-MB'deki artışın tespit edilmesinden yola çıkarak araştırmacılar, bu kişilerde iskelet kasının kalp kasına benzer hale geldiği fikrini ileri sürmüşlerdir (36,37,39,40).

CK ve CK-MB üzerine egzersizin etkilerinin kas aktivitesinin süresi, yoğunluğu ve tipine bağlı olduğu bildirilmiştir. Konsantrik ve izometrik kasılma tiplerine bağlı serum CK seviyesindeki artışların ekzantrik kasılmaya göre daha az olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu etkinin ekzantrik kasılmada lif başıyla düşen gerilimin daha fazla olmasına bağlı olarak oluşan mekanik hasardan kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (40).

Enzim testlerinde optimal sıcaklık yoktur. Serumun alınmasını takiben test çalışılmıyorsa enzim aktivitesi kaybolacaktır. Bu nedenle buzdolabında (2-6 °C) veya dondurucuda saklanması gereklidir. Ancak bazen enzimin bazı formları (LDH₄, LDH₅) oda ısısında buzdolabından daha dayanıklıdır. Serumun tekrarlayan eritme ve dondurulmalarında denaturasyon nedeni ile enzim aktivitesi kaybolur (37).

Tablo II'de bazı enzimlerin çeşitli ısılardaki saklanma süreleri belirtilmiştir (37).

Tablo II: Bazı enzimlerin çeşitli ısı derecelerindeki saklanma süreleri

Enzim	Oda ısısı (Ortalama 25 °C)	Buzdolabı (0-4 °C)	Dondurucu (-25 °C)
CK	1 hafta	1 hafta	1 ay
LDH	1 hafta	1-3 gün §	1-3 gün §
AST	3 gün	1 hafta	1 ay
ALT	2 gün	5 gün	Bozulur
GGT	2 gün	1 hafta	1 ay

§: Serumdaki izoenzim tipine bağlıdır.

Serum enzim seviyelerinde herhangi bir belirgin sirkadiyan ritm olmadığı için serum alınma zamanı önemli değildir. Ancak hastalıkların akut veya kronik dönemlerine göre serum seviyeleri değişiklik göstermektedir (37).

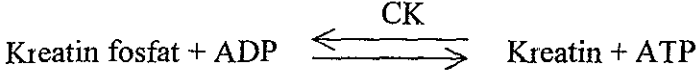
İzoenzim terimi birbirinden farklı hücre tipleri içinde veya subsellüler kompartmanlarda var olan belli bir enzimin fiziksel olarak birbirinden farklı şekilleri için kullanılmaktadır. Başka bir deyişle, izoenzimler, aynı biyokimyasal reaksiyonu katalize eden bir enzim ailesinin multipl formları (izomerleri) olarak da tanımlanabilir. Farklı dokular içinde farklı izoenzimler bulunabilir ve bunların substratlara olan ilgileri farklı olabilir. Tıpta izoenzimlere olan ilgi, insan serumunda LDH enziminin farklı izoenzimlerinin bulunması ile artmıştır. (38,41).

İzoenzimlerin başlıca özellikleri şunlardır (41):

1. Bir enzim ailesinin her bir izoenzimi substrat ve kofaktörler için farklı affinitelere sahiptir.
2. Spesifik ajanlarla inhibe edilmeleri farklıdır.
3. Fiziksel ve biyokimyasal özellikleri farklıdır.
4. Moleküler büyüklükleri genellikle farklı değildir.

CK başlıca sitoplazmik bir enzim olmakla birlikte mitokondri ve diğer hücresel elemanlarda da tanımlanmıştır. İskelet kası, miyokard, beyin, prostat, uterus gibi birçok dokuda bulunur. Moleküler ağırlığı 78500-85100 dalton arasında değişiklik göstermektedir. Kontraktil ve

transport sistemleri için gerekli olan adenosin trifosfat (ATP) oluşumunu katalize eder ve aşağıdaki kimyasal reaksiyonda görev alır (39,42).



CK enflamatuvar kas hastalıklarının tanı ve takibinde hassas bir gösterge olmakla birlikte bazı enflamatuvar romatizmal hastalıklarda, kas tutulumu olsa bile, düşük seviyelerde bulunabilmektedir. Ayrıca enflamatuvar kas hastalıklarında da normal seviyeler olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle konnektif doku hastalıklarına eşlik eden miyozitlerde bu özelliğin dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (36,43,44).

Serum CK seviyesini yükselten nedenler şunlardır (39,43,45,46):

1. Muskuler distrofiler
2. Miyozitler
3. Akut miyokard enfarktüsü
4. Miyokardit
5. Travmatik kas hasarı
6. Cerrahi
7. Şiddetli egzersiz
8. Status epileptikus
9. Elektroşok veya kardioversiyon
10. Beyin enfarktı
11. Gebelik
12. Miyoglobulinüri
13. Kasiçi enjeksiyon
14. Hipotiroidi

15. Nadiren neoplaziler

16. Ankilozan spondilit

17. Psikoz

18. Akciğer enfarktı

Serum CK seviyesinin düşük olabileceği durumlar ise şunlardır (43,45):

1. Gebeliğin erken dönemi
2. Beslenme bozukluğuna bağlı zayıflık
3. Menstruasyon
4. Herediter sfersitoz
5. Metastatik karaciğer hastalığı
6. Alkolik karaciğer hastalığı
7. Akut viral hepatit
8. İlaçlar (Pindolol, etanol, fenotiyazinler, heparin, kortikosteroidler)

Yeni doğanda CK seviyesi genellikle yüksektir. Ayrıca erkeklerde, kadınlardan daha yüksek CK aktivitesi saptanmıştır. Kas kitlesi serum CK aktivitesini etkileyebilir ve erkeklerde CK aktivitesinin daha yüksek olması buna bağlı olabilir. Bunun dışında üratın CK aktivitesini zayıf bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (39,42,47).

CK izoenzimleri dimerik yapıdadır ve M (Muscle) ve B (Brain) subünitlerinin değişik kombinasyonları şeklinde dizilmesi ile oluşmuştur (36,41,42).

CK izoenzimleri ve serumdaki oranları aşağıdaki şekildedir (42):

- | | |
|----------|----------|
| 1. CK-MM | % 96-100 |
| 2. CK-MB | < % 4 |
| 3. CK-BB | % 0 |

Yetişkin iskelet kasında toplam CK aktivitesinin %95-99'u, kalp kasında ise %70-85'i CK-MM'dir. Her iki dokuda kalan CK aktivitesini CK-MB oluşturur. CK-BB başlıca beyinde bulunur, ancak az miktarda akciğerler, dalak, pankreas ve böbreklerde de bulunur (36,40,41). Musküler distrofi gibi anormal kas yapısının olduğu patolojik durumlarda immatür kas lifleri sadece gelişmenin erken dönemlerinde normal olarak görülen izoenzimleri içerebilir. Bu nedenle CK-MB'nin iskelet kasında görülmesi bu dokudaki anormalliği gösterebilir (36,41). CK izoenzimleri elektroforez, immünoinhibisyon, kromatografi, radioimmunoassay gibi yöntemlerle tespit edilebilir. Bu yöntemler içinde en çok agaroz jel elektroforez yöntemi kullanılmaktadır. CK aktivitesi gün ışığı ve ısı ile kaybolacağı için serumlar karanlık ve -20 °C'de saklanmalıdır (42).

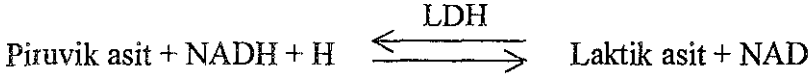
CK izoenzimleri çeşitli dokularda, farklı aktivitede bulunmaktadır (41). (Tablo III).

Tablo III: Çeşitli insan dokularındaki CK izoenzim aktiviteleri

Doku	İzoenzim (% total aktivite)		
	MM	MB	BB
İskelet kası	100	0-19	0
Kalp	78	14-42	0
Beyin	0	0	100
Kolon	3	1	96
Mide	3	2	95
Uterus	2	3	95
Tiroid	26	1	73
Böbrek	8	0	92
Akciğer	35	1	64
Prostat	3	4	93
Dalak	74	0	26
Karaciğer	90	6	4
Pankreas	14	1	85
Plasenta	48	6	46

LDH vücuttaki tüm hücrelerde bulunan bir enzimdir ve molekül ağırlığı 140000 daltondur.

LDH aşağıdaki reaksiyonda rol alır (34,49,50).



Bilinen 5 tip LDH izoenzimi vardır. LDH izoenzimleri H (Heart) ve M (Muscle) subünitlerinin dörtlü kombinasyonları şeklinde dizilimi ile oluşan tetramerik yapıdadır ve bu subünitlerin herbirinin molekül ağırlığı 35000 daltondur (36,38,41,50,51).

LDH izoenzimleri ve serumdaki oranları aşağıdaki şekildedir (51):

- | | |
|---|---------|
| 1. LDH ₁ - HHHH (H ₄) | % 18-33 |
| 2. LDH ₂ - HHHM (H ₃ M ₁) | % 28-40 |
| 3. LDH ₃ - HHMM (H ₂ M ₂) | % 18-30 |
| 4. LDH ₄ - HMMM (H ₁ M ₃) | % 6-16 |
| 5. LDH ₅ - MMMM (M ₄) | % 2-13 |

LDH₁ başlıca kalp dokusunda bulunan izoenzimdir ve ortamda düşük konsantrasyonda piruvat olduğu zaman maksimum aktivite gösterir ve aşırı piruvat ile inhibe olur. İskelet kasında belirgin izoenzim olan LDH₅ ise ortamda fazla piruvat bulunursa maksimum aktivite gösterir ve aşırı piruvat varlığında daha az inhibe olur. LDH izoenzimlerinin farklı dokulardaki aktiviteleri Tablo IV'de gösterilmiştir (36,41).

LDH izoenzimlerinin farklı dokularda farklı miktarlarda bulunması dokunun enerji metabolizması ile ilişkilidir. Kalp, beyin, renal korteks gibi dokular aerobik enerji metabolizması gösterir ve bu dokularda LDH₁ ve LDH₂ aktivitesi yüksektir. Buna karşılık anaerobik enerji metabolizması gösteren iskelet kası, karaciğer ve renal medulla gibi dokularda ise LDH₄ ve LDH₅ aktivitesi yüksektir. Normal serumda LDH₂ aktivitesi LDH₁'den

yüksektir. Kalp dokusundan seruma enzim salındığı zaman LDH_2 / LDH_1 oranında değişiklik ortaya çıkar (36,41,50,51)

Tablo IV: Çeşitli dokulardaki LDH izoenzim aktiviteleri.

Doku	İzoenzim (% total aktivite)				
	LDH_1	LDH_2	LDH_3	LDH_4	LDH_5
Kalp	60	30	5	3	2
Böbrek	28	34	21	11	6
Beyin	28	32	19	16	5
Karaciğer	0.2	0.8	1	4	94
İskelet kası	3	4	8	9	76
Cilt	0	0	4	17	79
Akciğer	10	18	28	23	21
Dalak	5	15	31	31	18

LDH vücutta birçok dokuda bulunduğu için serum seviyesinin artması herhangi bir organ veya doku için spesifik değildir, ancak izoenzimlerinin tespit edilmesi daha fazla bilgi sağlayabilir. Eritrositler yüksek oranda LDH içerdikleri için hemolizli serumlar yanlış sonuçlara yol açabilmektedir. LDH izoenzimlerinin tespit edilmesinde kullanılan yöntemler elektroforez, kromatografi ve immünoinhibisyonudur. Agaroz jel elektroforez, CK izoenzimlerinin tespitinde olduğu gibi, en sık kullanılan yöntemdir (36,51).

Dokulardaki izoenzim tiplerinde iskemi, ateroskleroz veya kanser gibi patolojik olaylar sonucu değişiklikler olabilir. Normal erişkin aort dokusunda LDH_3 aktivitesi belirgin iken, aterosklerotik aort dokusunda LDH_5 aktivitesi belirgin bulunmuştur. Benzer şekilde iskemik kalp hastalığı sürecinde de LDH aktivitesi LDH_1 den LDH_3 'e değişir. CK aktivitesi de iskemik miyokard dokusunda normal yetişkin miyokard dokusuna göre daha yüksek CK-MB aktivitesi gösterir (41).

Aldolaz glikolitik yolda görev alan bir enzimdir ve her canlı hücrede bulunur. Aldolaz aşağıdaki reaksiyonda rol alır (34).



Aldolaz enziminin 3 major formu vardır ve herbir izoenzim farklı aminoasit kompozisyonunda 4 farklı subünitten oluşur (34).

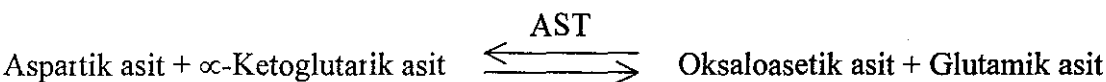
1. Aldolaz A (Başlıca kasta bulunur)
2. Aldolaz B (Başlıca karaciğerde bulunur)
3. Aldolaz C (Başlıca beyinde bulunur)

ALT, serum glutamat piruvat transaminaz (SGPT) ismi ile de bilinir. Moleküler ağırlığı yaklaşık 101000 dalton civarındadır. Aşağıdaki kimyasal reaksiyonda amino gruplarının transferinde rol alır (34,48).



ALT tüm dokularda bulunur. Karaciğer hasarında miyokard hasarından daha yüksek seviyelerde ortaya çıkar. Eritrositler serumdan 3-5 kat daha fazla ALT içerdikleri için hemolizli serumlarda çalışılmamalıdır. ALT oda ısısında 3 gün stabil kalabilir ve 4 °C ısıda ise bu süre 1 haftadır. Erkeklerde enzim seviyesi kadınlara göre hafif daha yüksektir. Serum ALT seviyesi karaciğer hasarı için hassas bir göstergedir. Aşırı alkol alımı ve hepatotoksik ajanlara maruz kalma hallerinde serum seviyesi artabilir (36,48).

AST, serum glutamat oksaloasetik transaminaz (SGOT) ismi ile de bilinmektedir. Moleküler ağırlığı 110000 daltondur. ALT gibi AST de aşağıdaki kimyasal reaksiyonda amino gruplarının transferinde rol alır (34,52).



AST'nin 2 izoenzimi vardır. Tüm dokularda bulunmakla birlikte en yüksek AST enzim aktivitesi karaciğerdedir. Kalp kası ve iskelet kasında karaciğerden daha az bulunur. Eritrositler yüksek seviyede AST içerdikleri için ALT gibi AST de hemolizli serumlarda çalışılmamalıdır (36,52).

Enflamatuvar romatizmal hastalığı olanlarda yapılan rutin tetkikler esnasında tesadüfen serum CK seviyesinin normal değerlerin alt sınırından daha düşük değerler taşıdığı tespit edilmiştir. Daha sonra yapılan bazı çalışmalar ile bu bulguyu destekleyen sonuçlar elde edilmiş ve RA, sistemik lupus eritematozus, polimiyalji romatika, adult Still hastalığı gibi enflamatuvar romatizmal hastalıklarda düşük serum CK seviyeleri bildirilmiştir. Bu durumun istisnası ise ankilozan spondilittir ve bu hastalıkta normal veya yüksek CK seviyeleri bildirilmiştir. Serum CK seviyesindeki azalmanın, enflamatuvar parametreler ile ters korelasyonu nedeni ile, enflamasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu bulgular kas kontraksiyonu için gerekli olan ATP içeriğinin de RA'li hastalarda azaldığı sonucu ile birlikte değerlendirildiğinde, hastalardaki güçsüzlük ve yorgunluğun buna bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. CK seviyesindeki azalmanın mekanizması olarak da enzim yıkımının artması, kas hücresinde kreatin ve kreatin fosfatın tükenmesi, CK'nın inhibisyonu ve artmış glomeruler filtrasyon gibi nedenler sorumlu tutulmuştur. Az sayıda RA'li hastada yapılan takip çalışmalarında hastalığın remisyona girmesi ile serum CK seviyesinde yükselme görüldüğü bildirilmiştir (45,46,53,54).

MATERYAL VE METOD

Amerikan Romatizma Cemiyetinin (ACR) 1987 RA tanı kriterlerine göre kesin RA tanısı almış 25 kadın olgu çalışmaya alındı. Karşılaştırma için benzer yaş grubundan 10 sağlıklı kadından kan alındı ve kontrol grubu oluşturuldu. Tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve tam bir sistemik muayene yapıldı. Ayrıca tam kan tetkiki, CRP, RF, CK, CK-MB, LDH, CK ve LDH elektroforezi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapıldı. Kontrol grubundaki olgulardan da CK, CK-MB, LDH, CK ve LDH elektroforezi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapıldı. Tüm hastalara ve kontrol grubuna kullandıkları ilaçlar, egzersiz yapıp, yapmadıkları soruldu. ESH Westergren yöntemi ile tesbit edildi. RF lateks aglutinasyon tekniği ile, CRP ise Beckman Ins. kiti kullanılarak nefelometri tekniği ile araştırıldı ve sonuçlar sırası ile U/ml ve mg/dl cinsinden verildi. CK, CK-MB, LDH, AST, ALT, ürik asit Boehringer Mannheim kiti kullanılarak araştırıldı. CK, LDH elektroforezi Sebia Hydragel ISO-CK ve Sebia Hydragel ISO-LDH kitleri kullanılarak agaroz jel yöntemi ile yapıldı.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için RA'li olgularda visuel analog skala (VAS), sabah tutukluğu süresi, ağrılı eklem sayısı ve şiş eklem sayısı kullanıldı. VAS ile ağrı değerlendirilmesi için 10 cm lik standart horizontal skala kullanıldı, 0 = ağrı yok ve 10 = en fazla ağrı olarak kabul edildi ve 0-10 arasında skorlandı. Sabah tutukluğu süresi dakika olarak değerlendirildi. Ağrılı eklem sayısı ve şiş eklem sayısı ACR'nin önerdiği şekilde aşağıdaki eklemler ve kriterler kullanılarak değerlendirildi (55). Ağrılı eklem sayısı tesbiti için toplam 68 eklem değerlendirildi. Bunlar temporomandibular eklemler (n=2), sternoklavikular eklemler (n=2), akromioklavikular eklemler (n=2), omuz eklemleri (n=2), dirsek eklemleri (n=2), el bileği eklemleri (n=2), metakarpofalangial eklemler (n=10), başparmak interfalangial

eklemleri (n=2), elde proksimal interfalangial eklemleri (n=8), distal interfalangial eklemleri (n=8), kalça eklemleri (n=2), diz eklemleri (n=2), ayak bileği eklemleri (n=2), tarsal eklemleri (n=2), metatarsofalangial eklemleri (n=10) ayak başparmak interfalangial eklemleri (n=2) ve ayak parmakları proksimal ve distal interfalangial eklemleri (n=8) değerlendirildi. Skoring ise aşağıdaki şekilde yapıldı:

0 = Ağrı yok

1 = Sorulunca ağrının olduğunu söylemesi

2 = Hastanın ağrı nedeni ile yüzünü buruşturması ve spontan ağrı cevabı

3 = Hastanın ağrı nedeni ile yüzünü buruşturması ve ekstremitelerini çekmesi

Şiş eklemler sayısı yukarıdaki eklemlerden kalça eklemleri hariç tutularak 66 eklemlerde araştırıldı ve var veya yok şeklinde değerlendirildi. 0 = yok, 1 = var şeklinde skorlandı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) $\text{ağırlık} / (\text{boy})^2$ (kg / m^2) olarak hesaplandı (56).

İstatistiki değerlendirmelerde SPSS paket programı kullanıldı ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi. İki grup arası karşılaştırma için student-t testi ve Mann-Whitney U testi, RA'nin klinik ve laboratuvar parametreleri ile serum kas enzimleri arasındaki korelasyonu araştırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan RA'li olguların yaşları 35-72 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 49.76 ± 9.38 yıl idi. Kontrol grubunda yaş ortalaması 32.90 ± 9.03 yıl idi ve hasta ve kontrol grubu olguları arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında boy, kilo ve vücut kitle indeksi açısından da istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo V).

Tablo V: RA ve kontrol grubu olgularının yaş, boy, kilo ve VKİ ortalamaları.

	RA	Kontrol
Yaş (yıl)	49.76 ± 9.38	32.90 ± 9.03
Boy (cm)	158.7 ± 5.93	156.1 ± 6.36
Kilo (kg)	69.54 ± 12.49	70.5 ± 9.75
VKİ (kg/m^2)	27.61 ± 5.05	29.36 ± 4.94

RA grubunda serum LDH seviyesi yüksek, serum CK, CK-MB, AST ve ALT seviyeleri ise düşük bulundu, ancak sadece serum CK seviyesi istatistiki olarak anlamlı derecede farklı idi.

RA ve kontrol grubundaki olguların hepsinde CK elektroforezinde sadece CK-MM bandı görüldü, CK-MB ve CK-BB bantları görülmedi. LDH izoenzim seviyeleri arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo VI).

RA'li olgular egzersiz yapan/yapmayan, RF (+)/(-), kortikosteroid kullanan/kullanmayan, şiş eklem var/yok, deformite var/yok şeklinde gruplandırılarak serum kas enzim ve izoenzim seviyeleri karşılaştırıldığı zaman LDH₅ izoenzimi dışında gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. LDH₅ ise egzersiz yapan grupta istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.

Tablo VI: RA ve kontrol grubu olguları serum kas enzimleri ve izoenzimleri değerleri

	RA	Kontrol
CK (U/L)	57.06 ± 24.97	111.94 ± 52.44 *
CK-MB (U/L)	15.58 ± 6.57	16.36 ± 11.34
LDH (U/L)	373.12 ± 94.23	370.70 ± 136.99
AST (U/L)	19.35 ± 7.78	21.75 ± 7.03
ALT (U/L)	17.27 ± 9.31	19.47 ± 4.61
LDH ₁ (%)	30.04 ± 5.84	31.79 ± 20.34
LDH ₂ (%)	43.10 ± 4.60	39.58 ± 14.48
LDH ₃ (%)	18.44 ± 4.08	20.27 ± 7.14
LDH ₄ (%)	3.56 ± 2.60	3.55 ± 2.53
LDH ₅ (%)	4.84 ± 2.10	4.75 ± 3.89

* P < 0.01

Serum CK seviyesi ile ağrılı eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve VAS arasında negatif korelasyon, serum LDH seviyesi ile CRP arasında ise pozitif korelasyon saptandı ve sonuçlar istatistiki olarak anlamlı idi.

RA'li olgular aldıkları ilaç tedavileri açısından incelendiği zaman 16 hastanın nonsteroid antienflamatuvar, 8 hastanın kortikosteroïd ve 20 hastanın da hastalık modifiye edici ajan kullandığı saptandı. 11 hasta Klorokin, 3 hasta Methotreksat, 4 hasta Sulfasalazin, 1 hasta Methotreksat ve Klorokin, 1 hasta ise Klorokin ve Azathiopirin kullanmakta idi. 5 hasta ise hastalık modifiye edici ajan almıyordu.

TARTIŞMA

RA'de kaslara ait değişiklikler hastalığın seyrinde ortaya çıkmaktadır ve bu değişikliklerden kullanmama, ağrıya refleks cevap, deformiteler ve ilaçlara bağlı miyopati gibi bazı nedenlerin sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Hastalarda klinik olarak kas atrofisi, kas güçsüzlüğü ve histolojik olarak da en belirgin tip II liflerde atrofi olmak üzere, tip I liflerde atrofi, kas liflerinde nekroz ve enflamatuvar miyopati bildirilmiştir (12,13,14,16).

RA'li hastalar ve bazı kollajen doku hastalığı olanlarda serum CK seviyesinin normal bireylerden düşük olduğu bildirilmiştir (43,45,53,57). Buna karşılık farklı bir patogeneze sahip olan ankilozan spondilitli vakalarda ise serum CK seviyesinin yüksek olabileceği ileri sürülmüştür (46).

Serum kas enzimleri başta miyokart enfarktüsü, miyozitler, kas hastalıkları, fiziksel aktivite ve egzersiz olmak üzere bazı fizyolojik ve patolojik hallerde yükselmektedir (39,43,53).

Serum kas enzimlerinde yükselmenin klinik önemi, neden olan patolojilerin tanısı açısından önemlidir ve bu konu üzerinde yeterince çalışmalar yapılmıştır. Buna karşılık bu enzim seviyelerinin normalden düşük olduğu durumlarla ilgili yeterince klinik çalışma yapılmamıştır.

Sanmarti ve arkadaşları RA'li hastalarda serum CK seviyesinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca düşük CK seviyesi ile ESH, CRP ve trombosit sayısı gibi enflamasyon parametreleri arasında negatif korelasyonu olduğunu da belirtmişlerdir (53). Bizim çalışmamızda da serum CK seviyesi ile ağrılı eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve VAS arasında negatif korelasyon saptandı ($P<0.05$). Bu sonuç serum CK seviyesinde enflamasyonun rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Ancak enflamasyonun laboratuvar parametreleri ile

korelasyonun olmaması bu fenomenin nedeninin multifaktöriyel olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Egzersiz serum CK seviyesinde yükselmeye yol açtığı uzun zamandır bilinmektedir. Uzun mesafe koşucularında serum CK ve CK-MB seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir (40).

Bizim çalışmamızda egzersiz yapan ve yapmayan olgular arasında serum CK seviyesi ve izoenzim seviyeleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçta egzersiz yapan hasta sayısının az olması ve egzersizin izometrik tipte yapılması etkili olabilir.

Kortikosteroidlerin kas morfolojisi ve enzim seviyeleri üzerine etkileri olduğu bildirilmiştir (14). Sanmarti ve arkadaşları kortikosteroid tedavisi ve serum CK seviyesi arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir (53). Bizim çalışmamızda da kortikosteroid tedavisi alan olgular ile almayanlar arasında serum CK seviyeleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak hem Sanmarti ve arkadaşlarının çalışmasındaki, hem de bizim çalışmamızdaki vaka sayısının az olması nedeni ile bu gözlemin doğrulanması için geniş sayıda hastalar ile çalışmalar yapılması gereklidir.

Serum LDH seviyesinin kanserli hastalarda, RA ve juvenil kronik artritte yüksek olduğu, enflamasyonun spesifik bir göstergesi olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca malignitelerle, romatizmal hastalıkların erken dönemde ayrılmasında, eğer diğer semptomlar ve laboratuvar bulguları yardımcı olmuyorsa, yararlı olabileceği belirtilmiştir (58,59,60). Bizim çalışmamızda RA'li olgularda serum LDH seviyesi kontrol grubundan farklı bulunmadı. LDH'nın tüm vücut dokularında bulunması ve CK'nın aksine enflamasyonda serum seviyesinin artması nedeni ile bu sonuç elde edilmiş olabilir.

İskelet kasında LDH₅ izoenzim aktivitesinin yüksek olduğu bilinmektedir (36,41). Ayrıca RA'li hastalarda sinovyal sıvıda LDH₁ ve LDH₂ aktivitesinde azalma, LDH₄ ve LDH₅ aktivitesinde ise artma olduğu bildirilmiştir (58). Bu çalışmada LDH izoenzim aktiviteleri

açısından RA ve kontrol grubu olguları arasında farklılık saptanmadı. Bununla birlikte RA'li egzersiz yapan grupta LDH₅ seviyesi, egzersiz yapmayan gruptan istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Egzersiz yapan grupta LDH₅ aktivitesinin yüksek bulunması iskelet kası kaynaklı bir artışı düşündürmekle birlikte, vaka sayısının az olması nedeniyle, daha geniş vaka grupları ile yapılan çalışmalar ile bu bulgunun teyid edilmesi gereklidir.

AST ve ALT başlıca karaciğer olmak üzere birçok dokuda bulunmaktadır ve bu nedenle serumda bu iki enzim seviyesindeki değişikliklerin kaslar dışındaki dokulardan kaynaklanması daha olası görünmektedir (34,48,52). RA'li hastaların çoğunluğunun karaciğerde metabolize edilen ilaçlar kullandığı da düşünüldüğü zaman, serum AST ve ALT değişikliklerinin kas kaynaklı olabileceğini düşünmek daha da güçleşmektedir.

Sonuç olarak RA'li hastalarda serum kas enzimlerinden sadece CK seviyesi düşük bulundu. Düşük serum CK seviyesinin hastalığın klinik aktivasyon parametreleri ile ters ilişkisi nedeniyle enflamasyon ve kullanmamaya bağlı olarak ortaya çıkıyor gibi görünmektedir. Bu gözlem miyozitler ve akut miyokard enfarktüsü gibi serum CK seviyesinin yüksek beklendiği durumlarda normal veya normalden düşük serum CK seviyelerinin bulunabileceğini düşündürmesi açısından klinik önem kazanmaktadır.

SONUÇ

RA eklemlerde deformiteler, kas atrofileri ile hastalarda fonksiyonel kısıtlanmaya ve maluliyete yol açmaktadır. Hastalıkta kaslarda görülen değişiklikler deformiteler, kullanılan ilaçlar, kullanmama atrofi gibi nedenlere bağlanmaktadır. RA'li hastalarda serum CK seviyesinin normalden düşük olduğu, hatta miyozite rağmen bunun görülebileceği, miyozit tablosunun gözden kaçabileceği bildirilmiştir.

RA'li hastalarda serum kas enzimleri seviyesi ve bunun klinik ve laboratuvar parametrelerle ilişkisi araştırıldı ve sadece serum CK seviyesi kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu. İzoenzim seviyelerinde farklılık gözlenmedi.

Düşük serum CK seviyesinin RA'in klinik aktivasyon parametrelerinden ağrılı eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve VAS ile negatif korelasyon gösterdiği saptandı. Mevcut bulguların ışığında düşük serum CK seviyesinin enflamasyon ve kullanmamaya bağlı olabileceğini düşünmek kanımızca doğru bir düşünce olacaktır. Ayrıca RA'li hastalarda düşük CK seviyesinin olabileceğini gözönüne alarak miyozit ve akut miyokard enfarktüsü gibi durumlarda bu durumun dikkate alınması da yanlış tanı ve tedavi olasılığının azaltılmasında yardımcı olabilecektir.

ÖZET

RA'te hastalığın seyri esnasında deformiteler, enflamasyon, kullanılan ilaçlar gibi nedenlere bağlı olarak kaslarda bir takım değişiklikler oluşmaktadır. Ayrıca bu hastalarda serum kas enzimlerinde de değişiklikler olduğu bildirilmiştir. RA'li 25 kadın hasta ve 10 sağlıklı kontrolde serum CK, CK-MB, ALT, AST, LDH enzim seviyeleri ile CK ve LDH izoenzim seviyeleri araştırıldı. Serum enzim seviyelerinden sadece CK seviyesi kontrol grubundan istatistiki olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Diğer enzimler ve CK ve LDH izoenzimleri kontrol grubundan farklı bulunmadı. Ayrıca serum CK seviyesi ile ağrılı eklem sayısı, şiş eklem sayısı ve VAS arasında negatif korelasyon, LDH ile CRP arasında ise pozitif korelasyon olduğu saptandı. Hastalar, egzersiz, şiş eklem varlığı, deformite varlığı, kortikosteroid kullanımı, RF pozitifliği gibi faktörler açısından karşılaştırıldığı zaman ise sadece LDH₅ izoenziminin egzersiz yapan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

KAYNAKLAR

1. Utsinger PD, Katz WA. Rothfield: Rheumatoid arthritis-Diagnosis. Chapter 29. In: Katz WA. (ed.). Diagnosis and management of rheumatic diseases. 2th ed. Philadelphia. JB Lippincott. 345-379. 1988.
2. Gordon DA, Hastings DE: Rheumatoid Arthritis: Clinical Features-Early, progressive and late disease. In: Klippel JH. (ed.). Rheumatology. London. Mosby. 3.4.1-14. 1994.
3. Wordsworth P, Pile K: Rheumatoid Arthritis: Etiology. In: Klippel JH. (ed.). Rheumatology. London. Mosby. 3.8.1-10. 1994.
4. Williams DG: Rheumatoid Arthritis: Autoimmunity in rheumatoid arthritis. In: Klippel JH. (ed.). Rheumatology. London. Mosby. 3.9.1-14. 1994.
5. İş D, Akyokuş A: Türk romatoid artritli hastalarda HLA değerlendirmesi (Uzmanlı Tezi). Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Antalya, 1996.
6. Akyokuş A: Rheumatoid arthritiste rol oynayan etkenlerin araştırılması (373 olguda). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 34: 405-416. 1981.
7. Da Silva JAP, Spector ID: The rol of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 11: 189-194. 1992.
8. Matteson EL, Cohen MD, Conn DL: Rheumatoid Arthritis: Clinical Features-Systemic involvement. In: Klippel JH. (ed.). Rheumatology. London. Mosby. 3.5.1-8. 1994.
9. Easterbrook M: The ocular safety of hydroxychloroquine. Semin Arthritis Rheum. 23: 62-67. 1993.

10. Neustadt DH: Systemic corticosteroids. In: Katz WA. (ed.). *Diagnosis and management of rheumatic diseases*. 2th ed. Philadelphia. JB Lippincott. 805-811. 1988.
11. Gottlieb NL: Gold compounds. *Diagnosis and management of rheumatic diseases*. In: Katz WA. (ed.). 2th ed. Philadelphia. JB Lippincott. 826-834. 1988.
12. Halla JT, Koopman WJ, Fallahi S, Oh SJ, et al: Rheumatoid myositis: Clinical and histological features and possible pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 27: 737-743. 1984.
13. Danneskiold-Samsoe B, Grimby G: The influence of prednisone on the muscle morphology and muscle enzymes in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Sci*. 71: 693-701. 1986.
14. Danneskiold-Samsoe B, Grimby G: Muscle morphology and enzymes in proximal and distal muscle group of lower limb from patients with corticosteroid treated rheumatoid arthritis: The relationship to maximal isokinetic muscle strength. *Clin Sci*. 71: 685-691. 1986.
15. Russel ML, Hanna WM: Ultrastructural pathology of skeletal muscle in rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 15: 445-453. 1988.
16. Miro O, Pedrol E, Casademont J, Garcia-Carrasco M et al: Muscle involvement in rheumatoid arthritis: Clinicopathological study of 21 symptomatic cases. *Semin Arthritis Rheum*. 25: 421-428. 1996.
17. Brower AC: Rheumatoid Arthritis: Imaging. In: Klippel JH. (ed.). *Rheumatology* London. Mosby. 3.6.1-8. 1994.
18. Katz WA: Rheumatoid arthritis-Management. Chapter 30. In: Katz WA. (ed.). *Diagnosis and management of rheumatic diseases*. 2th ed. Philadelphia. JB Lippincott. 380-395. 1988.

19. McCarty DJ: Treatment of rheumatoid arthritis. In: McCarty DJ. (ed.). Arthritis and allied condition. 12th ed. Philadelphia. Lea&Febiger. 877-886. 1993.
20. Hilliquin P, Menkes CJ: Rheumatoid arthritis-Evaluation and management: Early and established disease. In: Klippel JH. (ed). Rheumatology. London. Mosby. 3.13.1-1-14. 1994.
21. Hazes JMW, Cats A: Rheumatoid arthritis-Management: End-stage and complication. In: Klippel JH. (ed.). Rheumatology. London. Mosby. 3.14.1-8. 1994.
22. McCarty DJ: Personal experience in the treatment of seropositive rheumatoid arthritis with drugs used in combination. Semin Arthritis Rheum. 23. 42-49. 1993.
23. Harris ED, Emkey RD, Nichols JE, Newberg A: Low dose prednisone therapy in rheumatoid arthritis: a double blind study. J Rheumatol. 10: 713-721. 1983.
24. Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, et al.: Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Safety of low dose corticosteroids. Ann Rheum Dis. 45. 950-953. 1986.
25. American College of Rheumatology ad hoc committee on clinical guidelines: Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 39: 723-731. 1996.
26. Yocum DE: Rheumatoid arthritis-Practical problems-Aggressive versus conservative treatment. In: Klippel JH. (ed.). Rheumatology. London. Mosby. 3.15.1-16. 1994.
27. Alarcon GS, Tracy IC, Blackburn WD: MTX in rheumatoid arthritis. Toxic effects as the major factor in limiting long-term treatment. Arthritis Rheum. 32: 671-676. 1989.
28. Hoffman GS: Rheumatoid arthritis. In: Lichtenstein LM, Fauci AS. (ed.). Current therapy in allergy, immunology and rheumatology. 4th ed. St.Louis. Mosby. 158-163. 1988.
29. Situnayake RD, Grindulis KA, McConkey B: Long term treatment of rheumatoid arthritis with sulphasalazine, gold or penicillamine: a comparison using life-table methods. Ann Rheum Dis. 46. 177-183. 1987.

30. Jaffe IA: Slow-acting disease-modifying drugs-Penicillamine and cytotoxic agents. Diagnosis and management of rheumatic diseases. Katz WA. (ed.) 2th ed. Philadelphia. JB Lippincott. 844-850. 1988.
31. Panayi GS, Tugwell P: Conclusions of an international review: The use of cyclosporine A in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol. 33: 1-3. 1994.
32. Guyton AC: Fizyoloji: İskelet kasının kontraksiyonu. (Textbook of Medical Physiology. WB Saunders. Philadelphia. 1976 çevirisi.) Ankara. Güven Kitabevi. Cilt 1: 217-244. 1976.
33. Onat I, Emerk K: Temel Biyokimya. İzmir. Saray Kitabevleri. 1996.
34. Nagy B: Muscle disease. Clinical Chemistry: Theory, analysis, and correlation. 2th ed. Kaplan LA, Pesce AJ (ed). Mosby. St Louis. 427-435. 1989.
35. Lehninger AL: The biochemistry of muscle and motile systems. In. Biochemistry: The Molecular Basis of Cell Structure and Function. Worth Publishers Inc. New York. 749-778. 1975.
36. Chapman JF, Silverman LM: Cardiac disease and hypertension. Clinical Chemistry: Theory, analysis, and correlation. 2th ed. Kaplan LA, Pesce AJ (ed). St Louis. Mosby. 415-426. 1989.
37. Hohnadel DC: Enzymes. Clinical Chemistry: Theory, analysis, and correlation. 2th ed. Kaplan LA, Pesce AJ (ed). St. Louis. Mosby. 766-786. 1989.
38. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW: Harper'ın Biyokimyası. (Çev: Menteş G, Ersöz B). İstanbul. Barış Kitabevi. 1990.
39. Ward KM, Lott JA: Enzymes: Creatine kinase. Clinical Chemistry: Theory, analysis, and correlation. 2th ed. Kaplan LA, Pesce AJ (ed). St. Louis. Mosby. 917-922. 1989.

40. Schneider CM, Dennehy CA, Rodearmel SJ, Hayward JR: Effects of physical activity on creatine phosphokinase and the isoenzyme creatine kinase-MB. *Ann Emerg Med.* 25: 520-524. 1995.
41. Silverman LM, Chapman JF, Daasch VN: Isoenzymes. *Clinical Chemistry: Theory, analysis, and correlation.* 2th ed. Kaplan LA, Pesce AJ (ed). St.Louis. Mosby. 787-794. 1989.
42. Silverman LM, Chapman JF, Woodard LL: Enzymes: Creatine kinase isoenzymes. *Clinical Chemistry: Theory, analysis, and correlation.* 2th ed. Kaplan LA, Pesce AJ (ed). St.Louis. Mosby. 922-924. 1989.
43. Wei N, Pavlidis N, Tsokos G, Elin RJ: Clinical significance of low creatine phosphokinase values in patients with connective tissue diseases. *JAMA.* 246: 1921-1923. 1981.
44. Uthman I, Vazquez-Abad D, Senecal JL: Distinctive features of idiopathic inflammatory myopathies in French Canadians. *Semin Arthritis Rheum.* 26: 447-458. 1996
45. Sanmarti R, Collado A, Gratacos J, Herrera BE, et al: Reduced serum creatine kinase activity in inflammatory rheumatic diseases. *J Rheumatol.* 23: 310-312. 1996
46. Calin A: Raised serum creatine phosphokinase activity in ankylosing spondylitis. *Ann Reum Dis.* 34: 244-248. 1975.
47. Kagen LJ, Aram S: Creatine kinase activity inhibitor in sera from patients with muscle disease. *Arthritis Rheum.* 30: 213-217. 1987.
48. Murray RL: Enzymes: Alanine aminotransferase. *Clinical Chemistry: Theory, analysis, and correlation.* 2th ed. Kaplan LA, Pesce AJ (ed). St.Louis. Mosby. 895-898. 1989.
49. Lehninger AL: Enzymes: Mechanism, structure, and regulation. In: *Biochemistry: The Molecular Basis of Cell Structure and Function.* New York. Worth Publishers Inc. 217-248. 1975.

50. Pesce AJ: Enzymes: Lactate dehydrogenase. Clinical Chemistry: Theory, analysis, and correlation. 2th ed. Kaplan LA, Pesce AJ (ed). St. Louis. Mosby. 924-928. 1989.
51. Chapman JF, Woodard LL, Silverman LM: Enzymes: Lactate dehydrogenase isoenzymes. Clinical Chemistry: Theory, analysis, and correlation. 2th ed. Kaplan LA, Pesce AJ (ed). St. Louis. Mosby. 928-930. 1989.
52. Murray RL: Enzymes: Aspartate aminotransferase. Clinical Chemistry: Theory, analysis, and correlation. 2th ed. Kaplan LA, Pesce AJ (ed). St. Louis. Mosby. 909-913. 1989.
53. Sanmarti R, Collado A, Gratacos J, Bedini JL; et al: Reduced activity of serum creatine kinase in rheumatoid arthritis: A phenomenon linked to the inflammatory response. Br J Rheumatol. 33: 231-234. 1994.
54. Delanghe JR, De Buyzere ML: Low serum creatine kinase activity in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 24: 231-232. 1997.
55. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR, Currey HL: Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 30: 618-623. 1987.
56. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A: Obesity and knee osteoarthritis: The Framingham study. Ann Intern Med. 109: 18-24. 1988.
57. Stucki G, Brühlmann P, Stoll T, Stucki S, et al: Low serum creatine kinase activity is associated with muscle weakness in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 23: 603-608. 1996.
58. Pejovic M, Stankovic A, Mitrovic DR: Lactate dehydrogenase activity and its isoenzymes in serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. J Rheumatol. 19: 529-533. 1992.
59. Thompson PW, Houghton BJ, Clifford C, Jones DD, et al: The source and significance of raised serum enzymes in rheumatoid arthritis. Q J Med. 76: 869-879. 1990.

60. Wallendal M, Stork L, Hollister JR: The discriminating value of serum lactate dehydrogenase levels in children with malignant neoplasms presenting as joint pain. Arch Pediatr Adolesc Med. 150. 70-73. 1996.