

BÖLÜM 8

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA BESLENME, FİZİKSEL AKTİVİTE VE FARMAKOLOJİK TEDAVİNİN İNFLAMASYON ÜZERİNE ETKİLERİ

Arş. Gör. Büşra DEMİRER¹, Arş. Gör. Musa GÜNEŞ²,
Prof. Dr. Mehmet ÖZDEMİR³

¹ Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Karabük, Türkiye, busrademirer1@gmail.com

² Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Karabük, Türkiye, musagunes@karabuk.edu.tr

³ Karabük Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri, Karabük, Türkiye, mehmetozdemir@karabuk.edu.tr

GİRİŞ

İnflamatuar romatizmal hastalıklar; romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc), primer Sjögren sendromu (pSS), idiyopatik inflamatuvar miyozit (IIM) ve sistemik vaskülitleri içeren bir grup heterojen bozukluktur. Özellikle yaşa bağlı olarak ciddi mortalite ve morbidite oranları ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Yu, See, Kuo, Chou, & Chou, 2013). Bu hastalıkların altında yatan patojenik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır ancak hem genetik yatkınlık hem de çevresel tetikleyicilerin önemli olduğu düşünülmektedir (Muilu et al., 2019).

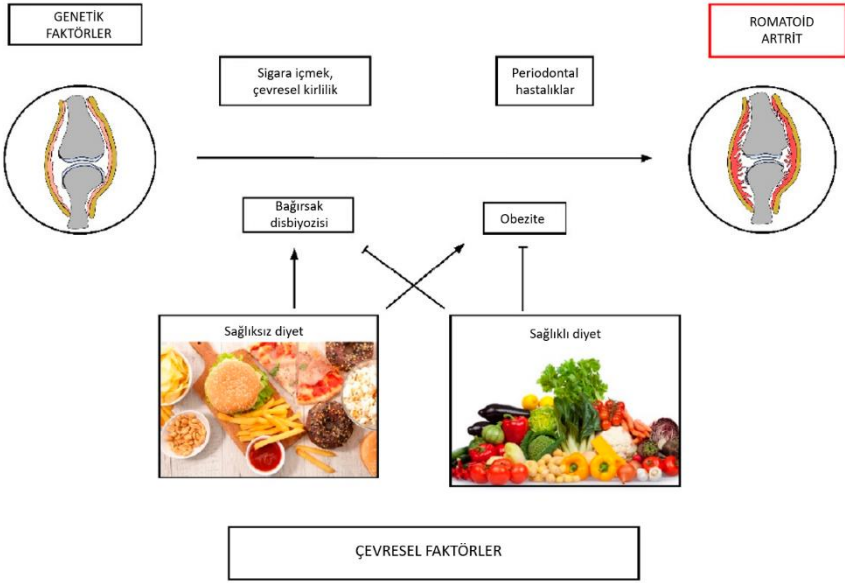
İnflamasyon, pek çok patolojinin temelinde yer alan vücudun savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Bağışıklık sisteminin zararlı ve yabancı uyarınları tanıması, uzaklaştırması ve iyileşmeyi başlatma sürecidir (Michels da Silva, Langer, & Graf, 2019). Romatizmal hastalıklarda inflamatuvar süreç, inflamatuvar hücrelerin eklemlere infiltrasyonu ile karakterize edilir. Bu durum sinoviyositlerin çoğalmasına, kıkırdak ve kemiğin tahrip olmasına yol açar. Oluşan bu artiküler ve sistemik belirtilerden sinovyal astar hücrelerinin hiperplazisi, çeşitli sitokinler, prostaglandinler ve proteolitik enzimler sorumludur (Tak & Kalden, 2011).

Beslenmenin inflamasyon patofizyolojisi üzerine etkisi bilinmektedir. Bazı besin/besin bileşenlerinin anti-inflamatuar etki gösterebileceği, dolayısı ile romatizmal hastalıklara karşı koruyucu olabileceği ve/veya tedavi süresince klinik yarar sağlayabileceği bildirilmektedir (Cutolo & Nikiphorou, 2018). Literatürde, fiziksel aktivite ve egzersiz ise,

güçlü ve uzun süreli bir antioksidan ve anti-inflamatuar etkiye sahip önemli bir uyarıcı olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle hastalık aktivitesinin azaltılmasında fiziksel aktivitenin tedavi planına eklenmesi gerektiği belirtilmektedir (Metsios & Kitas, 2018).

1. BESLENME VE İNFLAMASYON

Romatizmal hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), tip 2 diabetes mellitus (DM), farklı kanser türleri, nörodejeneratif hastalıklar gibi diğer kronik hastalıkların patofizyolojik süreçlerindeki ortak mekanizmalardan biri inflamasyon gelişimidir (Zhong & Shi, 2019). İnflamasyon gelişimini etkileyen çevresel, fizyolojik, psikolojik pek çok faktör bulunmaktadır. Başta RA olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalıklar üzerine etki gösteren önemli bir çevresel faktör de beslenmedir (Şekil 1). Beslenmenin, belirli besinlerin özelliklerine dayalı olarak hem hastalık riskini artırıcı hem de hastalıktan koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (Galland, 2010).



Şekil 1. Beslenmenin RA gelişimi üzerine etkisi (Gioia, 2020)

Postprandiyal inflamasyon besinin tüketimini takiben hücrelerin besin bileşenlerine karşı verdiği fizyolojik bir yanıttır. Ancak bazı besinlerin/besin öğelerinin aşırı tüketimi fizyolojik olan postprandiyal inflamasyon dışında, proinflamatuvar etki de gösterebilmektedir (Klop, Proctor, Mamo, Botham, & Castro Cabezas, 2012). Proinflamatuvar özellikli besinlerin aşırı tüketiminin benimsendiği beslenme modellerinin uzun süre uygulanması ağırlık kazanımı, lipid birikimi, adiposit stresinin artması gibi olumsuzluklara sebep olmakta ve ardından adipokinler ve sitokinler yolu ile inflamasyonu destekleyici yönde sistemik hücre sinyalizasyonunun dengesini bozmaktadır (Myers & Allen, 2012).

1.1. Mikrobesein Ögelerini İnflamasyon Üzerine Etkileri

İnflamatuvar kökenli romatizmal hastalıkların eklem sıvısında reaktif oksijen türleri (ROS) tanımlanmıştır. Dolayısı ile uygulanan tedavi metodolojilerinde de ROS'ların azaltılması, oluşum hızlarının yavaşlatılması hedeflenmektedir. Bu noktada bazı mikrobesein ögelerini ROS'ları azaltıcı, serbest radikalleri yakalayıcı ve inflamasyonu önleyici etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Bañuls-Mirete, Ogdie, & Guma, 2020).

Selenyum (Se), çinko (Zn) ve magnezyum (Mg) inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilen üç eser mikrobesein ögesidir (Bañuls-Mirete et al., 2020; Sanna, Firinu, Zavattari, & Valera, 2018; Yu et al., 2016; Zeng et al., 2015).

Selenyum. Selenyum inflamatuvar süreçlerde oldukça önemli rolü olan peroksitleri katabolize eden glutatyon peroksidazın (GPx) bir parçasıdır. Aynı zamanda doğadaki en güçlü antioksidanlardan olan E vitamini ile sinerjist çalışmaktadır (Turrubiates-Hernández et al., 2020). Oksidatif stres kaynaklı pek çok patoloji ile Se arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Mahmoodpoor et al., 2019; Tinggi, 2008; Xu et al., 2013). Özellikle RA'lı hastalarda düşük GPx aktivitesi olduğu gösterilmiştir (Turrubiates-Hernández et al., 2020). Bu sonuç inflamatuvar temelli romatizmal hastalıklarda selenyumun önemini ortaya koymaktadır. İran'da yürütölen ve RA tanısı almış 90 kadının dahil edildiği bir çalışmada bireylerin %26'sının diyetle Se alımının önerilen alım düzeyinin altında olduğu saptanmıştır (Hejazi et al., 2011). Bir başka kesitsel çalışmada RA tanısı ile çalışmaya dahil

edilen 53 kadının %40'ından fazlasında diyet ile selenyum alımının yetersiz olduğu gözlenmiştir (Silva et al., 2014).

Selenyumun diyetle alımının inflamatuvar romatizmal hastalıklarda etkisine dair çalışmalar oldukça az sayıda ve tutarsızdır. Bunun sebebinin de diyetle Se alım miktarının hesaplanmasındaki güçlük olabileceği düşünülmektedir (Bodnar et al., 2012). Serum Se durumu ile romatizmal hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir meta-analizde RA'lı bireylerin sağlıklı kontrollere göre daha düşük serum Se düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (Na et al., 2016). İnflamatuvar romatizmal hastalıklarda serum selenyum düzeyindeki azalmanın bu elementin bir savunma mekanizması olarak plazmadan dokulara yeniden dağıtılmasından kaynaklandığı bildirilmektedir (Afridi et al., 2015). Öte yandan, inflamasyon selenyumun tükenmesine yol açan selenoproteinlerin devrini indükleyebilir. Benzer şekilde, karaciğerde akut faz proteinlerinin üretiminin aynı dokuda sentezlenen ve selenyumun taşınmasından sorumlu olan selenoproteinlerin üretimini engelleyerek bu elementin düzeyinde azalmaya neden olabileceği öne sürülmüştür (Deyab et al., 2018).

Romatoid artritli hastalara yapılan Se takviyesinin etkilerinin değerlendirildiği bir plasebo kontrollü çalışmada, orta derecede RA'lı 55 hastaya 90 gün boyunca selenyumla zenginleştirilmiş maya (içeren kapsüller 200 µg/gün) veya plasebo verilmiş; çalışmanın sonucunda takviye alan grubun serum Se düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuş ancak Se takviyesinin bu hastalarda klinik bir yararı saptanmamıştır (Anne, 2001).

Çinko. İnsan vücudunda demirden sonra en çok bulunan ikinci mineraldir. Çinko insan vücudunda çok sayıda proteinde yapısal bir bileşen ve çok sayıda hücre fonksiyonuna katkı sağlayan elzem bir besin ögesidir (Rink & Gabriel, 2000). Anti-inflamatuar ve antioksidan etkisini nükleer faktör-kappa-B (NF-κB) sinyal yolağının aktivasyonunu inhibe ederek, STAT3'ün interlökin-6 (IL-6) aracılı aktivasyonunu inhibe ederek, bir endoproteaz ailesi olan kaspazların apoptotik ve inflammatuar süreçlerini modüle etmede rol oynayarak, bakır-çinko/süperoksit dismutaz (Cu/Zn-SOD) enziminin kofaktörü olarak, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidazları inhibe ederek göstermektedir (Gammoh & Rink, 2017).

Çinkonun bahsi geçen yolaklar üzerinden anti-inflamatuar etki gösterdiği bilinmektedir ve bu durumda da inflamasyon temelli romatizmal hastalıklardan koruyucu olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada RA tanılı 79 hastanın serum çinko düzeyi değerlendirilmiş ve sonuçta hastalık şiddeti ile serum çinko düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Rajae et al., 2018). Bir meta-analizde 26 vaka-kontrol çalışması değerlendirilmiş ve sonuçta RA tanısı almış bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla serum çinko düzeylerinde anlamlı düşüklük olduğu saptanmıştır (Xin et al., 2015). İnflamasyonu olan olgularda diyetsel çinko alımının önerilenden az olduğunu bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (Arablou et al., 2019; Duarte et al., 2021; Hejazi et al., 2011).

İnflamatuar romatizmal hastalıklarda serum çinko düzeyinin azalmasının proinflamatuvar sitokinlerin karaciğerdeki çinko salınımını sağlayan ZIP14 proteinini up regüle etmesi nedeniyle çinkonun bağlanmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir (Fukada et al., 2013). Bu düşünceyi destekleyecek şekilde, yapılan bir hayvan çalışmasında da inflamasyon sırasında serum çinko düzeyinin azaldığı ve karaciğerdeki çinko birikiminin arttığı bildirilmiştir (Milanino et al., 1993).

Bu çalışmalar doğrultusunda RA'lı hastalara verilecek çinko takviyesinin yararlı klinik etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu konuda yapılan klinik müdahale çalışmaları az sayıdadır. Yapılan bir çalışmada 40 RA'lı hastaya 12 hafta boyunca içinde 8 mg çinko içeren çoklu antioksidan tablet verilmiş; çalışma sonucunda 12 hafta sonunda hastalık aktivitesinde anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (Jalili et al., 2014).

Magnezyum. Magnezyum insan vücudunda sodyum, potasyum ve kalsiyumdan sonra en fazla miktarda bulunan dördüncü katyondur. Vücuttaki toplam miktarının yaklaşık %30-40'ı iskelet sistemindedir. Dolayısı ile kemiğin yapısal bir bileşeni olarak kemik sağlığı ile yakından ilişkilidir (Blaine et al., 2015; Shahi et al., 2019). Son yıllarda yapılan çalışmalar Mg eksikliğinin inflamatuvar hastalık riskini artırdığını bildirmektedir (Rayssiguier et al., 2010; Shahi et al., 2019). Magnezyum eksikliğinin kalsiyum kanallarını açtığı, bu sayede N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörünün aktive olduğu ve nöron gövdesinden sentezlenen ve ağrı uyarısının aktarılmasını sağlayan P

maddesi salınımının artması ile serbest radikal üretiminin artmasına neden olduğu; ayrıca lipid peroksidasyonunu artırarak NF-κB üretimini indüklediği düşünülmektedir. Bu potansiyel mekanizmalar üzerine Mg eksikliğinin inflamatuvar romatizmal hastalık patogeneğinde de etkili olabileceği düşünülmüştür (Mazur et al., 2007). Amerika’da yapılan kesitsel bir çalışmada 18-80 yaşları arasındaki 12.306 RA tanılı hasta ile 1018 sağlıklı kadın karşılaştırılmış; diyetel Mg alımı ile RA arasında U şeklinde bir ilişki saptanmıştır (Hu et al., 2020). Aynı çalışmada fazla Mg alımı ile RA riskinin artması arasındaki ilişkinin ise östrojen üzerindeki etkisinden dolayı olabileceği düşünülmüştür. Bu etki, RA üzerinde önemli sekonder etkileri tetiklemektedir; çünkü östrojen RA ile ilgili inflamatuvar sitokinlerin salınımını birden fazla mekanizma yolu ile inhibe edebilmektedir. Romatoid artritli hastaların serum Mg seviyelerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, 38 RA hastası ile 20 sağlıklı bireyin sonuçları karşılaştırılmış; çalışmanın sonucunda RA’li bireylerin serum Mg değeri ile SOD aktivitesi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (Tuncer et al., 1999). Yapılan bir hayvan çalışmasında RA başlangıcında Mg’dan düşük bir diyetin 14 gün süre ile uygulanmasının klinik yararının olduğu bildirilmiştir (Brenner et al., 2017).

Sonuç olarak inflamatuvar romatizmal hastalıklarda Mg rolü ile ilgili henüz az sayıda veri vardır ve elde edilen çalışma bulguları birbiri ile çelişkilidir (Brenner et al., 2017; Le Gallez et al., 1990; Moslehi et al., 2012). Özellikle RA’lı hastalarda serum Mg düzeyinin düşük olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmekle birlikte Mg takviyesinin klinik ve

biyokimyasal yararları henüz net değildir. Anti-inflamatuar etkisi olduğu bilinen Mg'un RA patofizyolojisindeki rolüne ve tedavideki etkinliğine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Vitaminler. Mikrobesein ögelerinden yaşam için gerekli, vücutta pek çok işleve sahip olan bir diğer grup ise vitaminlerdir. İnflamasyon patofizyolojisinde etkili vitaminler olarak A, C, E, D vitaminleri daha çok araştırılmış olsa da özellikle romatizmal hastalıklar özelinde vitamin çalışmalarının sınırlı olduğu görülmektedir (Bañuls-Mirete et al., 2020).

A, C ve E vitaminleri antioksidan etkileri ile bilinen vitaminlerdir (Frei et al., 1994). Anti-inflamatuar besin takviyesinin inflamatuvar romatizmal hastalık üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada tek başına uygulanan vitamin takviyelerinin anlamlı etkisinin olmadığı, kombine halde uygulanan A, C, E vitamini takviyesinin ise önerilmesi için yeterli kanıt olmadığı bildirilmiştir (Rosenbaum et al., 2010). Bir meta-analizde A ve D vitamini takviyesinin RA hastalarının klinik belirteçlerinde bir değişikliğe sebep olmadığı saptanmıştır (Nguyen et al., 2020). Bu vitaminlerin RA tedavisindeki etkinliğinin değerlendirildiği bir sistematik derlemenin sonucunda değerlendirilen randomize kontrollü çalışmaların düşük kalitede olduğu vurgulanmış ve bu vitaminler ile artrit tedavisi arasında anlamlı ilişki saptanması için kanıtların yetersiz olduğu bildirilmiştir (Canter et al., 2007). E vitamini eikozonoid sentezi için önemli bir vitamindir. Bu sayede inflamatuvar yolaklarda etki gösterebilmekte ve anti-inflamatuar vitamin olarak da adlandırılmaktadır. Ancak yapılan

çalışmalar tek başına E vitamini takviyesinin RA başta olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalık üzerindeki etkinliğini henüz kanıtlayamamaktadır (Tidow-Kebritchi & Mobarhan, 2001).

D vitamini son yıllarda üzerinde oldukça sık çalışılan, hormon benzeri etki gösterdiği kanıtlanmış, steroid türevi önemli bir vitamindir. Hem kemik metabolizmasındaki etkileri hem de inflamasyon üzerindeki etkileri sebebi ile inflamatuvar romatizmal hastalıkların önlenmesi ve klinik iyileşme için etkisinin olabileceği düşünülmektedir (Kostoglou-Athanassiou et al., 2012). Yapılan bir çalışmada, D vitamini eksikliğinin RA gelişim riskini artırdığı; aynı zamanda RA hastalarına yapılan D vitamini takviyesinin terapötik etkilerinin olabileceği bildirilmiştir (Heidari et al., 2019). Bir başka çalışmada ise RA gelişim riski ile serum D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Harrison et al., 2020). Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada 29 RA hastasına 2 ay boyunca 2 haftada bir ampul (100.00 IU Vit D3) takviyesi verilmiş; sonuçta D vitamini takviyesinin fonksiyonel sakatlıkta istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı ancak bunun klinik olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (Soubrier et al., 2018). D vitamininin inflamatuvar romatizmal hastalıklar üzerindeki etkinliği henüz net olarak kanıtlanmamakla birlikte genel anlamda olumlu etkilerinin olabileceği ön görülmektedir (Kostoglou-Athanassiou et al., 2012).

K vitamini kemik metabolizmasındaki etkinliği ile bilinmektedir. Özellikle K vitaminine bağlı protein ailesindeki proteinlerin karboksillenmesi ile metabolik işlevlerinin yerine getirildiği

bildirilmektedir. K vitamininin hem kemik metabolizmasındaki etkileri hem de NF- κ B inaktivasyonu indüklemesi ile anti-inflamatuar etki gösterdiğinden dolayı çeşitli çalışmalarda inflamatuvar romatizmal hastalıklarda etkinliği değerlendirilmiştir. Bir çalışmada RA hastalarına 8 hafta boyunca 10 mg/gün vitamin K1 takviyesi verilmiş ve 8 hafta sonunda klinik belirteçlerde ve inflamatuvar belirteçlerde anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Shishavan et al., 2016). K vitamininin bağırsaklarda sentezlenen formu olan menakinonun (MK) RA'lı bireylerde etkisine yönelik yapılan bir başka çalışmada 42 RA hastasına üç ay süreyle 100 μ g/gün MK-7 takviyesi, 42 bireye ise plasebo kapsül verilmiş; çalışmanın sonucunda takviye alan grubun hastalık aktivite skorunda ve serum C-reaktif protein değerinde anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (Abdel-Rahman et al., 2015). Bu sonuç K vitamini takviyesinin RA olguları için yararlı olabileceğini gösterse de henüz terapötik etkisinin var olduğunu kanıtlamak için çalışma sayısı yetersizdir.

İnflamatuar romatizmal hastalıklar ile ilişkilendirilen bir diğer vitamin B6 (piridoksin) vitaminidir. B6 vitamini fonksiyonel pek çok işlev için kofaktör olarak görev yapmakta, aynı zamanda anti-inflamatuar etki göstererek inflamatuvar hastalık gelişimi için koruyucu rol üstlenmektedir (Dakshinamurti et al., 2017). Yapılan çalışmalarda RA hastalarının serum B6 düzeylerinin yetersiz olduğu; ancak bu yetersizliğin diyetle yetersiz alım ya da atılımdaki artış ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (Chiang et al., 2003; Roubenoff et al., 1995). RA hastalarında B6 takviyesinin klinik fayda gösterip göstermediğinin değerlendirildiği bir randomize kontrollü çalışmada, 14 RA hastasına

30 gün boyunca 50 mg/gün piridoksin takviyesi verilmiş; çalışmanın sonucunda bireylerin serum B6 seviyelerinin normale ulaştığı ancak inflamatuvar belirteç düzeylerinde bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (Chiang et al., 2005). Bir başka çalışmada ise 12 hafta boyunca uygulanan 100 mg/gün piridoksin takviyesinin RA hastaları için klinik yararının olduğu ve inflamatuvar belirteçlerde anlamlı bir azalma sağladığı bildirilmiştir (Huang et al., 2010).

Sonuç olarak, RA başta olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalıklarda vitaminler ile ilgili çalışmaların, ilgili vitaminlerin bu popülasyon için terapötik etkinliğinin olduğunu belirtmek için henüz yetersiz olduğu düşünülmektedir (Rondanelli et al., 2021).

1.2. Makrobesin Ögelerinin İnflamasyon Üzerine Etkileri

Günümüzde inflamasyon temelli hastalıkların prevalansı ve diyet bileşenlerinin inflamasyon üzerindeki etkisine yönelik kanıtlar artmaktadır. Bu sebeple özellikle makrobesin aracılı inflamasyonda yer alan temel patolojik süreçlerin ve bunun sağlık üzerindeki etkilerinin anlaşılması önemlidir.

Karbonhidrat. Karbonhidratların alım miktarı ve glisemik indeksinin inflamasyon üzerine olan etkileri ile ilgili yapılan bir çalışmada mono- ve di-sakkarit alımı ile inflamasyon gelişim riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Hou et al., 2011). Bir hayvan çalışmasında yüksek karbonhidratlı diyet ile beslenen farelerin serumunda doymuş yağ asidi/omega-3 oranının ve IL-6 miktarının anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir; sonuç olarak da yüksek karbonhidrat alımının inflamasyon gelişimi için bir risk faktörü olabileceği

belirtilmiştir (Antunes et al., 2020). Yüksek karbonhidrat alımı ile proinflamatuvar süreçlerinin gelişimi arasındaki ilişki net olarak anlaşılammakla birlikte, fazla miktarda basit şeker alımının bağırsak geçirgenliğini bozduğu; proinflamatuvar süreçleri indüklediği bildirilmektedir (Chan et al., 2014). Yüksek posa alımının lipid oksidasyonunu azaltarak anti-inflamatuar etki gösterebileceği ve kan glukoz düzeyini regüle edebileceği bildirilmektedir. Konu ile ilgili bir meta-analizde düşük glisemik indeksli beslenme modelinin inflamatuvar belirteçler ile negatif ilişkili olduğu; ancak antiinflamatuvar etkisini kanıtlamak için yapılan çalışmaların henüz yetersiz ve düşük kalitede olduğu bildirilmektedir (Buyken et al., 2014).

Protein. Protein vücutta pek çok fonksiyonda önemli işlevlere sahip, yapı ve onarım başta olmak üzere enzim aktivasyonu, hücre sinyalizasyonu, nükleik asit sentezi gibi bir dizi yaşamsal fonksiyon üzerine etkiye sahip makrobesin ögesidir. Proteinlerin inflamasyon ile ilişkisi genel olarak proteinden zengin besinlerin yağ açısından da zengin olması ile açıklanmaktadır (Grant, 2000). Ancak özellikle proteinden zengin olan et tüketimi ile inflamatuvar romatizmal hastalıklar arasındaki ilişki belirsizliğini korumaktadır. Yapılan bir gözlemsel çalışmada 707 RA hastasında kırmızı et tüketimi ile hastalık başlangıç yaşı arasında pozitif ilişki saptanmıştır (Jin et al., 2021). Bir başka prospektif kohort çalışmada ise RA gelişimi ile protein alımı ve kırmızı et tüketimi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Benito-Garcia et al., 2007). Kırmızı etin proinflamatuvar özelliği pişirme sıcaklığının yüksek olmasına, içerdiği doymuş yağ, demir ve polisiklik aromatik hidrokarbonlara

bağlanmaktadır (Jiayang Jin et al., 2021). Aynı zamanda kırmızı etin kolin ve karnitin metabolizmasından kaynaklanan proinflamatuvar bir metabolit olan trimetilamin-N-oksidin (TMAO) için ana kaynak olması da inflamasyon patofizyolojisindeki rolü için öngörülen bir diğer mekanizmadır. Ancak TMAO'nun esas olarak kardiyovasküler inflamasyon ile ilişkili olduğu, romatizmal hastalıklar ile ilişkisinin saptanmadığı bildirilmektedir (Gioia et al., 2020).

Yağ. Lipidler, reseptör aracılı yollar ile hücre büyümesi, ölümü ve inflamasyon/enfeksiyon dahil olmak üzere çok sayıda hücresel yanıtı düzenleyen güçlü sinyal molekülleridir. Diyetle alınan yağın miktarına ve türüne göre anti-inflamatuvar ve proinflamatuvar özellik gösterebilmektedir (Bennett & Gilroy, 2016).

Anti-inflamatuvar özellik gösterdiği bilinen omega-3 yağ asitleri ile inflamatuvar romatizmal hastalıklar arasındaki ilişki çeşitli araştırmalar ile incelenmiştir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin inflamasyon ile ilişkisi ise eikozanoidlerin üretimi aracılığı ile olmaktadır. Eikozanoidler, prostaglandinler (PG), prostasiklinler (PGI), tromboksanlar (TX), lökotrienler (LT), hidroperoksitetraenoik asit (HPETE), hidroksieikozatetranoik asit (HETE) ve lipoksinlerden oluşan bileşiklerdir. Bu bileşikler inflamasyon, trombosit agregasyonu, hücre büyümesi ve proliferasyonu gibi bir dizi işleve sahiptirler. Omega-3 yağ asitlerinden sentezlenen eikozonoidlerin anti-inflamatuvar; omega-6 yağ asitlerinden sentezlenen eikozonoidlerin ise proinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmektedir (Lee et al., 2006). Omega-3 yağ asitleri aynı zamanda, NF-κB

aktivasyonunu azaltıp PPAR- γ aktivasyonu yoluyla çeşitli sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8) üretimini, adezyon moleküllerini ve ROS oluşumunu azaltmaktadır (Calder, 2006).

İnflamatuar romatizmal hastalıklarda omega-3 yağ asitlerinden zengin bir kaynak olan balık tüketiminin hastalık gelişimi ve seyrine ilişkisini değerlendiren bir meta-analizde haftalık balık tüketiminin artması ile RA gelişim riski arasında negatif ilişki saptanmıştır (Di Giuseppe et al., 2014). Gözlemsel bir kohort çalışmasında bireylerin >0.21 g/gün omega-3 alımı, daha düşük alıma göre %35 daha düşük RA gelişme riski sağlamıştır (Di Giuseppe et al., 2014). Hayvan çalışmaları omega-3'ten zengin bir diyetin RA gelişim riskini azalttığını bildirmektedir (Kremer et al., 1990; Leslie et al., 1985; Volker et al., 2000). Ayrıca klinik müdahale çalışmalarının büyük çoğunluğunda anti-inflamatuar etkili omega-3 yağ asitlerinin inflammatuar romatizmal hastalıklara karşı koruyucu ya da tedavi etkinliğini artırıcı, klinik iyileşme sağlayıcı etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Lourdudoss et al., 2017; Veselinovic et al., 2017). Yapılan bir sistematik derlemede omega-3 yağ asitlerinin RA hastalık aktivitesinde azalmaya neden olduğu ve farmakolojik tedavinin başarısında olumlu etki gösterdiği belirtilmiştir (Philippou et al., 2021). Genel anlamda omega-3 yağ asitlerinden zengin; omega-6 ve doymuş yağ asitlerinden gereksinim kadar beslenmenin anti-inflamatuar etki gösterebileceği ve RA başta olmak üzere inflammatuar temelli romatizmal hastalıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir (Zaccardelli et al., 2019).

2. FİZİKSEL AKTİVİTE VE EGZERSİZİN ANTI-İNFLAMATUAR ETKİSİ

Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından üretilen, istirahatte harcanan enerjinin üstünde enerji harcamasına neden olan herhangi bir vücut hareketi olarak tanımlanmaktadır. Fiziksel aktivitenin bir parçası olan egzersiz hem normal hem de hasta toplumlarda sağlığı iyileştirmeyi amaçlayan planlı, yapılandırılmış ve tekrarlayan bir aktivite bütünüdür (Metsios, Stavropoulos-Kalinoglou & Kıtas, 2015).

Romatizmal hastalıklara yol açan kronik sistemik inflamasyonun aynı zamanda kardiyovasküler riskte artış, anemi, insülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroz komorbiditelerinden sorumlu olabileceği ve hastaların fiziksel aktiviteye katılma kabiliyetini olumsuz yönde etkileyebileceği belirtilmektedir. Bu komorbiditeler, azalmış fiziksel aktivite ve inflamasyona katkıda bulunarak inflamatuvar romatizmal hastalığa sahip bireylerde kronik inflamasyonun "kısır döngüsünü" oluşturabilmektedir (Benatti & Pedersen, 2015).

Literatürde, fiziksel aktivite ve egzersiz, güçlü ve uzun süreli bir antioksidan (de Sousa et al., 2017) ve anti-inflamatuvar (Metsios et al., 2015) etkiye sahip önemli bir uyarıcı olarak kabul edilmektedir. Uzun süreli egzersiz eğitiminin ve/veya artmış fiziksel aktivitenin kronik inflamatuvar hastalıkların oluşumunu büyük ölçüde azalttığı çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile desteklenmektedir (Beavers et al., 2010).

Akut egzersizin inflamasyon üzerindeki etkileri esas olarak kasta 'miyokinler' olarak adlandırılan, kastan türetilen sitokinler tarafından sağlanırken; egzersizin inflamasyon üzerindeki uzun süreli etkileri ise

esas olarak 'adipokinler' olarak adlandırılan adipoz doku kaynaklı sitokinler ile yağ dokuda gözlenmektedir. Romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklarda fiziksel aktivite ve egzersiz doğrudan ve fiziksel kapasite, vücut kompozisyonu, komorbidite ve kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirerek dolaylı olarak anti-inflamatuar etki ile kronik inflamasyonun kısır döngüsünü bozabilmektedir (Benatti & Pedersen, 2015).

2.1. Akut Egzersiz ve İnflamasyon

IL-6, TNF- α 'ya yanıt olarak yağ dokusu, mononükleer hücreler ve kasılan iskelet kasları tarafından üretilen hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuar bir sitokindir (Tir et al., 2017). Egzersiz sırasında kana salınan ilk sitokin IL-6'dır (Steensberg et al., 2003). Akut egzersiz ile dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonu 100 kattan daha fazla artabilmekte ve iyileşme döneminde sürekli olarak azalmaktadır. Egzersize yanıt olarak iskelet kasları kasıldığında ve yorucu egzersiz uygulamalarından sonra salgılanan IL-6, anti-inflamatuar bir rol oynamaktadır (Simioni et al., 2018). Egzersiz ile dolaşımdaki IL-6'daki geçici artış anti-inflamatuar sitokinler olan IL-10 ve IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1RA) dolaşımdaki düzeylerinde artışa yol açmaktadır (Gleeson et al., 2011). Ayrıca egzersize bağlı IL-6'nın, TNF- α ve IL-1b gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de inhibe ettiği ve anti-inflamatuar bir hormon olan kortizol salınımını da uyardığı bildirilmiştir (Steinbacher & Eckl, 2015). Yapılan bir çalışmada 30 dk süren akut orta ve yoğun şiddette yapılan aerobik egzersizin (maxVO₂ sırasıyla %50, %70) SLE'li bireylerde 3 saat

kadar sonra akut olarak inflamatuvar belirteçlerde azalma sağladığını göstermiştir (Perandini et al., 2015).

Sonuç olarak, akut egzersizin inflamasyona etki eden basamakları, başlangıçta (egzersizden 1.5-24 saat sonra) görülen proinflamatuvar yanıt ve ardından egzersizden 24-72 saat sonra görülen bir antiinflamatuvar kas rejeneratif yanıt ile karakterizedir (Allen et al., 2015).

2.2. Kronik Egzersiz ve İnflamasyon

Egzersizin uzun vadeli anti-inflamatuvar etkileri esas olarak vücut kompozisyonu üzerinde meydana getirdiği yararlı etkilerine dayanmaktadır (Metsios & Kitas, 2018). Kanıtlar egzersizin adiposit doku hücrelerinin boyutunu azaltmada önemli bir etkiye sahip olabileceğini göstermektedir. Egzersiz ve diyet uygulamalarının yağlanma üzerindeki etkilerine dair yapılan 4815 kişiyi içeren 117 çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik inceleme ve meta-analizde, egzersizin hipokalorik diyetlere kıyasla daha fazla yağ dokusu kaybına yol açtığını ama vücut ağırlığının değişmeden kaldığını göstermektedir (Verheggen et al., 2016).

Obez bireylerin serumlarında yağ dokusu kaynaklı yüksek IL-6, TNF- α ve CRP'ye sahip olduğu; buna karşın bu inflamatuvar belirteçlerin uzun süreli egzersiz yapan obez bireylerde azaldığı ve adiponektin düzeyinde arttığı bilinmektedir (Esposito et al., 2003). Ayrıca IL-6, adipositlerde lipoliz ve serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu artırmaktadır; bu da IL-6'nın yağ metabolizması üzerinde kritik bir rol

oynadığını düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada, aerobik ve dirençli egzersizin birlikte uygulandığı 6 aylık bir egzersiz programı ile RA'lı hastaların vücut yağında önemli ölçüde azalma sağlanmıştır ve daha önemlisi, egzersiz CRP ekspresyonunu da zayıflatmıştır (Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2009). Kas üzerinde anabolik etkisi ile bilinen ve egzersizle artış gösteren IL-15, yağ dokusu kütlesinin azaltılmasında rol oynamaktadır; IL-15, preadipositlerde lipid birikimini azaltmaktadır ve oksidatif strese karşı da koruyucu bir etki göstermektedir (Huh et al., 2018).

2.3. Egzersiz ve Oksidatif Stres İlişkisi

Oksidatif stres artrit, otoimmün bozukluklar, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar, inflamasyon ve kanser gibi kronik ve dejeneratif bozuklukların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Simioni et al., 2018). Redoks dengesizliği olarak da bilinen ROS'ların zamanla artan üretimi ve antioksidan savunmadaki azalma ve/veya her ikisinin kombinasyonu, oksidatif stres ve RA ile ilişkili kronik bir sistemik inflamasyonun varlığını temsil etmektedir. Mevcut literatür RA başta olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalıkların oluşumunda oksidatif stresin önemli rolü olduğunu göstermektedir (Fonseca et al., 2019).

Oksidatif stres kronik inflamatuvar eklem hastalığının şiddetlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hastalar üzerinde yapılan değerlendirmeler yüksek ROS ve lipid peroksidasyon oluşumuna ek olarak, antioksidan savunmalarında da bir düşüş olduğunu göstermektedir (Mateen et al., 2016; Smallwood et al., 2018). Hem

egzersiz hem de fiziksel aktivite antioksidan maddelerin ve ROS'un ekspresyon seviyelerini etkilemektedir. Egzersizin ROS üretimini akut olarak artırdığı ve antioksidan aktiviteyi iyileştirdiği görülmektedir. Egzersiz iskelet kası ile ilişkili bağışıklık hücreleri tarafından üretilen proinflatuar sitokinlerde de azalmaya yol açmaktadır (Allen et al., 2015).

Tek bir egzersiz seansında yapılan maxVO₂ %80 olan yoğun şiddetli egzersiz ilk saatlerde antioksidan enzimlerin etkinliğini azaltmaktadır (Wang & Huang, 2005). Ayrıca yorgunluk oluşana kadar yapılan egzersiz oksidatif strese artışa neden olmaktadır. Fiziksel aktiviteyi takiben 30 dk sonra iyileşme fazında ise antioksidan maddelerde artış başlamaktadır. MaxVO₂ %60 olan orta şiddetli tek seferlik egzersizde ise oksidatif stres azalmakta ve antioksidan aktivite artmaktadır (Hendrix et al., 2020). Bu nedenle, orta şiddette ve kontrollü fiziksel aktivite, pro- ve anti-oksidan ürünler arasındaki dengede arzu edilen değişiklikleri teşvik etmek için önemli bir strateji olarak düşünülmelidir.

Aerobik egzersizlerin antioksidan düzeylerini artırarak oksidatif strese adaptasyonu artırdığı, redoks dengesini iyileştirdiği ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırdığı öne sürülmüştür (Ismaeel et al., 2019). RA olan 19 orta yaşlı hastada yapılan bir çalışmada, uygulanan 3 aylık aerobik egzersiz programının hastalık aktivitesini iyileştirdiği; bir oksidatif stres biyobelirteci olan 3-nitrotirozin düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Wadley et al., 2014). Direnç egzersizinin etkinliğinin değerlendirildiği bir sistematik derlemede oksidatif stres parametreleri

üzerindeki etkisinin değişkenlik gösterebileceği, ancak redoks dengesini düzeltebileceği bildirilmiştir (de Sousa et al., 2017). Fiziksel aktivite ve egzersizin, eklem fonksiyonunda iyileşme sağlamanın yanı sıra, redoks durumunu dengeleyerek RA gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklarda faydalı olabileceği düşünülmektedir (de Sousa et al., 2017).

2.4. Egzersiz ve anti-inflamatuvar cevap ilişkisi

Fiziksel aktivite ve egzersiz, yağın parçalanmasını teşvik ederek, bağışıklık sisteminin antiinflamatuvar ve düzenleyici özellikleri ile kas tarafından üretilen interlökinleri artırarak antiinflamatuvar etkilere sahiptir. Antiinflamatuvar etkileri sayesinde uzun vadede düzenli fiziksel aktivite kronik hastalık gelişimi önleyebilir ve semptomların iyileşmesinde rol oynayabilir (Gleeson et al., 2011). Egzersizin, sağlık sonuçları ve inflamatuvar belirteçler üzerinde doza bağımlı bir ilişkisi bulunabileceği ve inflamatuvar romatizmal hastalığa sahip bireylerin fiziksel olarak hareketsiz ve sedanter olma eğiliminde olduğu belirtilmektedir (Pinto et al., 2017). Bu görüşü destekler şekilde fiziksel hareketsizliğin inflamatuvar romatizmal hastalıkta artmış proinflamatuvar kas belirteçleri (IL-1 β ve IL-6) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Huffman et al., 2017). Bu nedenle fiziksel aktivite ve egzersiz inflamatuvar romatizmal hastalığa sahip bireyler için bir anti-inflamatuvar tedavi olarak savunulmaktadır (Benatti & Pedersen, 2015). Kanıtlar, egzersiz müdahalesinin yeterince uzun süre (>3 ay) ve yeterli yoğunlukta olması durumunda, inflamatuvar biyobelirteçlerde azalma sağlanacağını desteklemektedir (Allen et al.,

2015). Eksantrik egzersizlerin inflamatuvar romatizmal hastalığa sahip bireylerde inflamasyonda akut bir artışa neden olduğu için başlangıç aşamasında tercih edilmemesi gerektiği ve bireylerin aşamalı olarak yoğunluğu artan aerobik egzersizlere katılmalarının gerekli olduğu belirtilmiştir (Thomas, 2013).

Egzersiz kas ve yağ doku üzerine etkisinden başka bir diğer anti-inflamatuvar etkisi ise endotel fonksiyonlarında sağladığı iyileşme ile ilişkilidir. Endotel dokusu IL-6 ve adhezyon moleküllerinin üretiminde rol oynayarak inflamasyonun oluşmasına sebep olmaktadır (Scheller et al., 2006). Egzersiz endotel hücrelerindeki adhezyon molekülleri ve makrofaj kemoatraktan protein-1 gibi endotel disfonksiyonu ile ilişkili periferik inflamasyon belirteçlerini azaltmakta; vazodilatasyon için endotel hücreleri tarafından üretilen vazodilatatif bir madde olan nitrik oksidin biyoyararlanımında önemli bir artış sağlamaktadır. Yapılan bir çalışmada fiziksel olarak inaktif RA hastalarında vasküler adezyon moleküllerinin salınımının önemli ölçüde arttığı belirtilmektedir (Metsios et al., 2009). RA hastalarında bireye özgü yapılan bir egzersiz programından sonraki 3 ay içinde nitrik oksit biyoyararlanımında önemli ölçüde iyileşme gözlenmiştir (Metsios et al., 2015). Egzersizin bir sonucu olarak endotel fonksiyonunda görülen bu iyileşme inflamasyonda da eş zamanlı azalma ile birlikte egzersizin anti-inflamatuvar etkisini açıklayabilir

Kardiyorespiratuvar sistem ve kas zindeliği, kemik sağlığı, metabolik sağlık biyobelirteçlerini iyileştirmek ve kronik hastalık riskini azaltmak için çeşitli sağlık kuruluşları fiziksel aktivite ile ilgili

politikalar geliştirmiştir (Pinto et al., 2017). Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM), egzersizin sıklığını, yoğunluğunu, zamanını ve türünü dikkate alarak bireylere fayda sağlayacak egzersiz programının oluşturulması ile ilgili önemli çalışmalar yürütmektedir (Metsios & Kitas, 2018). Genel popülasyonda, kronik rahatsızlıklarda, inflamatuvar romatizmal hastalık ve kas iskelet sistemi problemlerinde çeşitli sağlık yararları görüldüğü göz önüne alındığında, bu hedefler ACSM egzersiz programına uygun olmalıdır (Tablo 1).

Tablo 1. ACSM'nin romatizmal ve kas iskelet sistemi hastalıklarında önerdiği egzersiz dozu (Metsios & Kitas, 2018)

| | Aerobik egzersiz | | Dirençli egzersiz | |
|-----------------|-------------------------|--------|---|---------------------|
| Yoğunluk | Maksimum | KH'nın | Maksimum | KH'nın %55-90'ı / 1 |
| | %55-90'ı | | TM'nin | %60-85'i |
| Süre | 20-90 dk | | 8-12 tekrar/ 2-4 set. Egzersizler yorgunluğa neden olmalı ancak bitkinliğe neden olmamalıdır. | |
| Frekans | 3-5 gün/hafta | | 2-3 gün/hafta | |

KH: Kalp hızı, TM: Tekrar maksimum

Sağlıklı bireyler haftada iki kez direnç egzersizi ile birlikte haftada 150-300 dk orta veya haftada 75-150 dk yorucu özelliğe sahip fiziksel aktivite yaptıklarında, genel sağlık üzerinde çok çeşitli faydaların sağlanabileceği bilinmektedir. Egzersiz programları için inflamatuvar romatizmal hastalığa sahip kişilerin temel fonksiyonel yetenek, kardiyorespiratuvar uygunluk seviyeleri ve tercihleri dikkate alınmalıdır (Hurkmans et al., 2009). Bir egzersiz programının erken

aşamalarında daha düşük yoğunlukta egzersizler uygulansa da hastalıkla ilgili sonuçları ve inflamasyon gibi komorbiditeleri iyileştirmek için egzersizin yoğunluğu birkaç hafta içinde aşamalı olarak artırılmalıdır (Metsios & Kitas, 2018).

Sonuç olarak, egzersizin çok sayıda yararlı etkisine dair kanıtlar göz önüne alındığında, egzersizin inflamatuvar romatizmal hastalığa sahip popülasyonun klinik yönetimine çok aktif bir şekilde dahil edilmesi gerekmektedir.

3. İNFLAMASYONDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Literatürde RA, SLE gibi inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisi için geliştirilen farmakolojik ajanların etkinliği ile ilgili çok sayıda çalışma vardır (Davila & Ranganathan, 2011). Hastalık aktivitesinin azaltılmasında anti-inflamatuvar etkili ajanlar hastalığın klinik ve biyokimyasal belirtilerinin azaltılmasında önemli rol oynamaktadır (Littlejohn & Monrad, 2018). Bu ajanlar konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (cDMARD), non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler ve biyolojik ajanlar olarak sınıflandırılabilir.

3.1. Konvansiyonel Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (cDMARD)

Bu grup ilaçlar metotreksat, sülfasalazin, leflunomid, hidrosiklorokin gibi bir dizi ajanı içeren; remisyon veya düşük hastalık aktivitesini sağlamada kullanılan farmakolojik ajanlardır (Littlejohn & Monrad, 2018). Metotreksatların inflamatuvar romatizmal hastalıklar üzerindeki

iyileştirici etkisini hücre proliferasyonu, artan T hücre apoptozisi, nötrofillerin inhibisyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu üzerinden gerçekleştirdiği düşünülmektedir (Chan & Cronstein, 2010). Sülfasalazin ise aktif bileşeni sülfapiridin aracılığı ile T hücre apoptozisini hızlandırır; IL-2 indüksiyonu ve proliferasyonu inhibe eder; IL-6, TNF- α ve IL-12 seviyesini azaltır; NF-kB'yi inhibe eder. (Ranganath & Furst, 2007). Leflunomid, mitokondriyal bir enzim olan dihidro-orotat dehidrojenazı inhibe ederek immüno modülatör bir etki göstermektedir (Fox et al., 1999). Hidroksiklorokin ise Toll benzeri reseptör sinyali, TNF- α ve IL-10 gibi proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin üretimi gibi çoklu hücrel fonksiyonlarda yer alan asidik proteazların etkisini inhibe etmektedir (Davila & Ranganathan, 2011).

3.2. Non-Steroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Bu grup ajanlar da hastalığın tedavisinde kullanılan, inflamasyonun azaltılmasında rol oynayan farmakolojik ajanlardır. Bu ilaçlar seçici olmayan NSAİİ ve seçici siklooksijenaz-2 NSAİİ olarak iki şekilde sınıflandırılmakta olup; ağrı, inflamasyon ve ateşin azaltılmasında en yaygın olarak reçete edilen ilaçlardır.

NSAİİ, kimyasal yapılarına göre 8 sınıfta incelenebilir:

- Salisilik asit ve esterleri (asetil salisilik asit, metil salisilat, sodyum salisilat, diflunisal vb.)
- Paraaminofenol türevleri (asetanilid, fenasetin, asetaminofen vb.)

- Fenamik asitler (meklofenamik asit, mefenamik asit, niflumik asit vb.)
- Propiyonik asitler (ibuprofen, ketoprofen, flurbiprofen, naproksen, vb.)
- Asetik asitler (indometazin, asemetasin, diklofenak, etodolak, ketorolak, sulindak vb.)
- Pirazolonlar (fenilbutazon, oksifenbutazon, aminoprin, metamizol vb.)
- Oksikamlar (proksikam, meloksikam, sudoksikam, tenoksikam vb.)
- Koksibler (selekoksib, rofekoksib vb.).

Aynı zamanda yarı ömürlerine bağlı olarak kısa ve uzun etkili ilaçlar şeklinde de sınıflandırılabilir. Klinik uygulama sırasında kısa etkili olan ilaçlar akut olarak analjeziye gerek olan durumlarda, uzun etkili olanlar ise RA gibi kronik inflamatuvar durumlarda etkili olmaktadır (Bacchi et al., 2012).

NSAİİ, romatizmal hastalıklardaki terapötik etkilerini siklooksijenaz aktivitesi sonucu prostaglandin G₂ (PGG₂) ve PGH₂'ye dönüşen araşidonik asit türevleri olan prostanoidlerin inhibisyonu ile gösterirler (Bacchi et al., 2012). Bunların dışında; lipoksijenaz inhibisyonu, lökotrien sentezinin baskılanması, süperoksit üretiminin baskılanması, lizozomal enzim salınımının baskılanması, hidrojen peroksit sentezinin inhibisyonu, hücre zarında fosfolipaz C aktivasyonunun inhibisyonu, kıkırdak metabolizması üzerinde kondroprotektif ya da kondrodestrüktif etki göstererek, bradikine bağlı oluşan inflamatuvar

süreçlerin baskılanması, plazma proteinlerinden antiinflamatuvar etkiye sahip peptit oluşturulması, granülosit-monosit migrasyon ve fagositozun inhibisyonu, nötrofillerin agregasyonu ve aktivasyonu için gerekli sinyallerin inhibisyonu yolu ile de romatizmal hastalıklar üzerinde faydalı etki gösterebilmektedirler (Vane & Botting, 1998).

Etki mekanizmaları, NSAİİ türüne göre değişiklik gösterebilmektedir. Örneğin, aspirin trombositlerin siklooksijenaz enzimini geri dönüşsüz olarak asetilleyerek bloke ederken, siklooksijenaz enzimine selektivite göstermeyen NSAİİ trombosit siklooksijenazını geri dönüşümlü olarak inhibe ederler. Bu sebeple NSAİİ seçiminde hastanın fizyolojik ve metabolik durumu göz önüne alınarak bireye özgü tedavi uygulanmalıdır (Vane & Botting, 1998).

NSAİİ'nin gastrointestinal sistem üzerine hazımsızlık, yanma, dispepsi, yaygın karın ağrısı, ülser, kanama, duodenal mukozada inflamasyon gibi yan etkileri bulunmaktadır. Bunların dışında, renal fonksiyonlar üzerinde glomerüler filtrasyon hızında azalma, renal kan akımında azalma, su ve tuz atılımında azalma; hematolojik sistem üzerinde kanamaya eğilim, antitrombotik etki, hemostazda yavaşlama, trombositopeni; kardiyovasküler sistem üzerinde kardiyak debide artış, trombotik kardiyovasküler olay gelişimi riskinde artış; pulmoner sistem üzerinde; bronkospazm, pnömonit; dermatolojik sistem üzerinde ürtiker, fotosensitivite; santral sinir sistemi üzerinde baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus, halüsinasyon gibi yaygın yan etkileri olabilmektedir (Vonkeman & van de Laar, 2010).

3.3. Glukokortikoidler

Kortizon, prednizon, deksametazon gibi glukokortikoidler (GK) böbrek üstü bezlerinden salgılanan esansiyel bir hormon olan kortizole benzer steroid yapıda ilaçlardır. Timus, vasküler sistem, beyin ve epitel bariyerlerinde de glukokortikoid sentezi yapılmaktadır; ancak bu sentezlenen glukokortikoidler adrenal bezde üretilenlerin aksine lokal etki göstermektedir (Gensler, 2013).

Glukokortikoidler 1940'larda keşfedilmeleri ile birlikte, otoimmün hastalıklar başta olmak üzere inflamatuvar hastalıklar, kanser gibi pek çok patolojik durumda kullanılan birinci basamak tedavi araçları olmuşlardır. Metabolik aktiviteler, su ve elektrolit dengesi, üreme, büyüme, gelişme, kardiyovasküler sistem sağlığı, kognitif fonksiyon gibi bir dizi fizyolojik mekanizmada aracılık etmektedirler (Cruz-Topete & Cidlowski, 2015; Gensler, 2013).

Glukokortikoidler etki mekanizmalarını glukokortikoid reseptörlerini aktive ederek gösterirler. Aktif reseptörler anti-inflamatuvar moleküllerin transaktivasyonunu, proinflamatuvar moleküllerin transrepressiyonunu ve up regülasyonunu sağlarlar. Transaktivasyon sürecinde, aktif reseptörler hücre sitoplazmasından nükleusa geçer; burada DNA'nın glukokortikoide cevap veren bölümüne bağlanarak bazı genlerin ekspresyonunda artışa veya azalmaya neden olur. Transrepressiyonda ise aktif reseptör sitoplazmadan nükleusa geçerek NF-kB, aktivatör protein-1 gibi transkripsiyon faktörlerine etki ederek özellikle immün sistem ile ilgili genlerin ekspresyonunu baskılar. Oluşan bu etkilerin sonucunda nötrofillerin endotele yapışması ve

inflamasyon alanına kemotaksisi azalır. Dolayısı ile nötrofillerin aktivasyonu ve protein yıkımına neden olan enzimlerin salınımı engellenerek inflamasyon baskılanır. Ayrıca GK ler T hücrelerinin efektör yanıtlarını baskılayıcı etki gösterir. Bu özelliği T hücrelerinden salınan IL-6, TNF- α , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin salınımının azaltılmasına ve inflamasyonun baskılanmasına sebep olur. Plazmadaki proinflamatuvar sitokinler ve immün aktivasyon adrenal glukokortikoid sentezinin en güçlü indükleyicilerindedir (Beato & Klug, 2000; Rhen & Cidlowski, 2005).

GK ilaçlar RA başta olmak üzere Reiter sendromu gibi romatizmal hastalıklarda düşük dozda sıklıkla kullanılmaktadır. İnflamasyona bağlı eklem yakınmalarında uzun etkili ilaçların etkisi başlayıncaya kadar glukokortikoidler bir köprü tedavisi olarak kullanılmaktadır. Optimal dozda kullanılan NSAİİ' a rağmen şiddetli semptomlara sahip olan AS hastalarında glukokortikoidler hızlı ve belirgin bir rahatlama sağlayabilir. Akciğer tutulumu, vaskülit, sklerit gibi ciddi eklem dışı tutulumu olan hastalarda da GK tedavisi kaçınılmazdır (Morand, 2000; van Vollenhoven, 1998).

Günümüzde tedavi sürecinde kullanılan GK ilaçlar non-selektif türdedir. Bu durum uzun vadede bireylerde birçok anabolik süreç üzerine inhibe edici etki göstermektedir. Bu önlemek için yapılan çalışmalar selektif GK ilaçların kullanılmasına odaklanmıştır. Non selektif GK ilaçlara bağlı yan etkiler genel olarak; ağırlık artışı, vücutta yağ redistribüsyonu; deride akne, purpura, peptik ülser, gastrit, dispepsi, kanama, osteoporoz, diyabet, hiperglisemi, depresyon ve

uykusuzluk olarak sayılabilir. Ayrıca yüksek doz kullanımda enfeksiyona yatkınlık, yara iyileşmesinde gecikme, katarakt, glokom, hipertansiyon, ateroskleroz, bağırsak rüptürü, pankreatit, miyopati, osteonekroz, psikoz gibi yan etkiler görülebilmektedir (van Vollenhoven, 1998).

Literatürde SLE, vaskülit, inflamatuvar kas hastalıkları, juvenil RA gibi durumlarda önerilen GK dozu ortalama 1 mg/kg/gündür (Morand, 2000; van Vollenhoven, 1998). Bu dozun parenteral ya da oral olarak minimum iki dozda verilmesi gerektiği bildirilmektedir. Ancak kullanılacak dozun bireysel varyasyonlar dikkate alınarak, detaylı bir anamnez sonrası bireye özgü olarak belirlenmesi gereklidir.

3.4. Biyolojik Ajanlar

Romatoid artrit başta olmak üzere inflamatuvar romatizmal hastalıklarda kullanılan biyolojik ajanlar bulunmaktadır. Bu ajanlar, cDMARD'lardan daha güçlü immünosupresif özelliğe sahiptir (Littlejohn & Monrad, 2018). TNF inhibitörleri, cDMARD'lara yetersiz yanıt veya yan etki durumunda kullanılan birinci basamak biyolojik tedavilerdir. Temel etki mekanizması TNF- α 'nın reseptörleri ile etkileşimini bloke etmek şeklindedir. TNF- α , makrofajlar ve diğer hücreler tarafından üretilen ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarılması, endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonu, metalloproteinazların üretimi ve osteoklastların uyarılması dahil olmak üzere RA'nın patogenezi ile ilgili çok sayıda etkiye sahip önemli bir proinflamatuvar sitokindir. TNF inhibisyonu eklem inflamasyonu ve radyografik hasarın iyileşmesine neden

olabilmektedir (Brennan & McInnes, 2008). Diğer biyolojik ajanlar ise, IL-6 'nın (tocilizumab), B hücrelerinin (rituksimab) ve T-hücrelerinin birlikte uyarılması (abatacept) ve hücre içi JAK-STAT sinyalinin (tofacitinib) inhibe edilmesi aracılığıyla fonksiyon göstermektedir. Bu ajanların klinik belirtileri kontrol etmede ve remisyona ulaşmada etkin olduğu gösterilmiştir (Littlejohn & Monrad, 2018).

SONUÇ

İnflamatuar romatizmal hastalıklar, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen morbidite ve mortalite oranlarını artıran heterojen kaynaklı ciddi bir sağlık sorunudur. Hastaların yaşam kalitesini artıracak tıbbi beslenme tedavisi, fiziksel aktivite önerileri ve farmakolojik müdahaleler kullanılmaktadır. Tıbbi beslenme tedavisi, bireysel olarak planlanmalıdır; ancak genel anlamda tam tahıllar, yağlı tohumlar, kurubaklagiller, meyve ve sebzelerden zengin ama doymuş yağ, kırmızı et, tam yağlı süt ve süt ürünleri açısından sınırlandırılmış bir beslenme modelinin hem antioksidan hem de anti-inflamatuar etkiye sahip olduğu, dolayısı ile bu hastalar için koruyucu etki gösterebileceği düşünülmektedir. İnflamatuar romatizmal hastalıklarda direnç ve aerobik egzersiz programlarını içeren düzenli fiziksel aktivite uzun dönemde anti-inflamatuar etkilidir ve hastaların düşük yoğunlukta başlayan, aşamalı olarak yoğunluğun arttırıldığı aerobik egzersiz programlarına katılımının teşvik edilmesi gerekmektedir. Beslenme ve fiziksel aktivitenin dışında cDMARD'lar, biyolojik ajanlar, NSAİİ'lar ve glukokortikoidler anti-inflamatuar

etkiye sahip farmakolojik tedavi ajanlarıdır. İnflamatuvar romatizmal hastalıklardan korunmada ve tedavi sürecinde multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi hastalığın klinik seyrinde daha faydalı olabilir.

KAYNAKÇA

- Abdel-Rahman, M. S., Alkady, E. A., & Ahmed, S. (2015). Menaquinone-7 as a novel pharmacological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: A clinical study. *Eur J Pharmacol*, 761, 273-278. doi:10.1016/j.ejphar.2015.06.014.
- Afridi, H. I., Talpur, F. N., Kazi, T. G., & Brabazon, D. J. E. (2015). Estimation of toxic elements in the samples of different cigarettes and their effect on the essential elemental status in the biological samples of Irish smoker rheumatoid arthritis consumers. *Environ Monit Assess*, 187(4), 1-16.
- Allen, J., Sun, Y., & Woods, J. A. (2015). Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 135, 337-354. doi:10.1016/bs.pmbts.2015.07.003.
- Anne Peretz, V. S. J. N. (2001). Selenium supplementation in rheumatoid arthritis investigated in a double blind, placebo-controlled trial. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 30(4), 208-212. doi:10.1080/030097401316909549.
- Antunes, M. M., Godoy, G., de Almeida-Souza, C. B., da Rocha, B. A., da Silva-Santi, L. G., Masi, L. N., . . . Bazotte, R. B. (2020). A high-carbohydrate diet induces greater inflammation than a high-fat diet in mouse skeletal muscle. *Braz J Med Biol Res*, 53(3), e9039. doi:10.1590/1414-431x20199039.
- Arablou, T., Aryaeian, N., Djalali, M., Shahram, F., & Rasouli, L. (2019). Association between dietary intake of some antioxidant micronutrients with some inflammatory and antioxidant markers in active Rheumatoid Arthritis patients. *Int J Vitam Nutr Res*, 89(5-6), 238-245. doi:10.1024/0300-9831/a000255.
- Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. F. (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 11(1), 52-64. doi:10.2174/187152312803476255.

- Bañuls-Mirete, M., Ogdie, A., & Guma, M. (2020). Micronutrients: Essential Treatment for Inflammatory Arthritis? *Current rheumatology reports*, 22(12), 87-87. doi:10.1007/s11926-020-00962-z.
- Beato, M., & Klug, J. (2000). Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update*, 6(3), 225-236. doi:10.1093/humupd/6.3.225.
- Beavers, K. M., Brinkley, T. E., & Nicklas, B. J. (2010). Effect of exercise training on chronic inflammation. *Clin Chim Acta*, 411(11-12), 785-793. doi:10.1016/j.cca.2010.02.069.
- Benatti, F. B., & Pedersen, B. K. (2015). Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*, 11(2), 86-97. doi:10.1038/nrrheum.2014.193.
- Benito-Garcia, E., Feskanich, D., Hu, F. B., Mandl, L. A., & Karlson, E. W. (2007). Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*, 9(1), R16. doi:10.1186/ar2123.
- Bennett, M., & Gilroy, D. W. (2016). Lipid Mediators in Inflammation. *Microbiol Spectr*, 4(6), 1-80. doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0035-2016.
- Blaine, J., Chonchol, M., & Levi, M. (2015). Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 10(7), 1257-1272. doi:10.2215/CJN.09750913.
- Bodnar, M., Konieczka, P., & Namiesnik, J. (2012). The Properties, Functions, and Use of Selenium Compounds in Living Organisms. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 30(3), 225-252. doi:10.1080/10590501.2012.705164.
- Brennan, F. M., & McInnes, I. B. (2008). Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*, 118(11), 3537-3545. doi:10.1172/jci36389.
- Brenner, M., Laragione, T., & Gulko, P. S. (2017). Short-term low-magnesium diet reduces autoimmune arthritis severity and synovial tissue gene expression. *Physiol Genomics*, 49(4), 238-242. doi:10.1152/physiolgenomics.00003.2017.

- Buyken, A. E., Goletzke, J., Joslowski, G., Felbick, A., Cheng, G., Herder, C., & Brand-Miller, J. C. (2014). Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(4), 813-833. doi:10.3945/ajcn.113.074252.
- Calder, P. C. (2006). n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*, 83(6 Suppl), 1505-1519. doi:10.1093/ajcn/83.6.1505S.
- Canter, P. H., Wider, B., & Ernst, E. (2007). The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*, 46(8), 1223-1233. doi:10.1093/rheumatology/kem116.
- Chan, E. S. L., & Cronstein, B. N. (2010). Methotrexate—how does it really work? *Nature Reviews Rheumatology*, 6(3), 175-178. doi:10.1038/nrrheum.2010.5.
- Chan, S. S. M., Luben, R., van Schaik, F., Oldenburg, B., Bueno-de-Mesquita, H. B., Hallmans, G., . . . Hart, A. R. (2014). Carbohydrate Intake in the Etiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(11), 2013-2021. doi:10.1097/MIB.0000000000000168.
- Chiang, E.-P. I., Selhub, J., Bagley, P. J., Dallal, G., & Roubenoff, R. (2005). Pyridoxine supplementation corrects vitamin B6 deficiency but does not improve inflammation in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 7(6), 1404-1411. doi:10.1186/ar1839.
- Chiang, E. P., Bagley, P. J., Roubenoff, R., Nadeau, M., & Selhub, J. (2003). Plasma pyridoxal 5'-phosphate concentration is correlated with functional vitamin B-6 indices in patients with rheumatoid arthritis and marginal vitamin B-6 status. *J Nutr*, 133(4), 1056-1059. doi:10.1093/jn/133.4.1056.
- Cruz-Topete, D., & Cidlowski, J. A. (2015). One Hormone, Two Actions: Anti- and Pro-Inflammatory Effects of Glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 22(1-2), 20-32. doi:10.1159/000362724.

- Cutolo, M., & Nikiphorou, E. (2018). Don't neglect nutrition in rheumatoid arthritis!, *4*(1), e000591. doi:10.1136/rmdopen-2017-000591.
- Dakshinamurti, K., Dakshinamurti, S., & Czubryt, M. P. (2017). Vitamin B6: Effects of Deficiency, and Metabolic and Therapeutic Functions. In V. Preedy & V. B. Patel (Eds.), *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation: From Biology to Policy* (pp. 1-23). Cham: Springer International Publishing.
- Davila, L., & Ranganathan, P. (2011). Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, *7*(9), 537-550. doi:10.1038/nrrheum.2011.117.
- de Sousa, C. V., Sales, M. M., Rosa, T. S., Lewis, J. E., de Andrade, R. V., & Simões, H. G. (2017). The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*, *47*(2), 277-293. doi:10.1007/s40279-016-0566.
- Deyab, G., Hokstad, I., Aaseth, J., Småstuen, M. C., Whist, J. E., Agewall, S., . . . Hollan, I. (2018). Effect of anti-rheumatic treatment on selenium levels in inflammatory arthritis. *J Trace Elem Med Biol*, *49*, 91-97. doi:10.1016/j.jtemb.2018.05.001.
- Di Giuseppe, D., Crippa, A., Orsini, N., Wolk, A. J. A. r., & therapy. (2014). Fish consumption and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*, *16*(5), 1-7.
- Di Giuseppe, D., Wallin, A., Bottai, M., Askling, J., & Wolk, A. J. A. o. t. r. d. (2014). Long-term intake of dietary long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of rheumatoid arthritis: a prospective cohort study of women. *Ann Rheum Dis*, *73*(11), 1949-1953.
- Duarte, G. B. S., Callou, K. R. A., Almondes, K. G. S., Rogero, M. M., Pollak, D. F., & Cozzolino, S. M. F. (2021). Evaluation of biomarkers related to zinc nutritional status, antioxidant activity and oxidative stress in rheumatoid arthritis patients. *Nutr Health*, 2601060211015594. doi:10.1177/02601060211015594.

- Esposito, K., Pontillo, A., Di Palo, C., Giugliano, G., Masella, M., Marfella, R., & Giugliano, D. (2003). Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *Jama*, 289(14), 1799-1804. doi:10.1001/jama.289.14.1799.
- Fonseca, L. J. S. d., Nunes-Souza, V., Goulart, M. O. F., & Rabelo, L. A. (2019). Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis: What the Future Might Hold regarding Novel Biomarkers and Add-On Therapies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 7536805. doi:10.1155/2019/7536805.
- Fox, R. I., Herrmann, M. L., Frangou, C. G., Wahl, G. M., Morris, R. E., Strand, V., & Kirschbaum, B. J. (1999). Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*, 93(3), 198-208. doi:10.1006/clim.1999.4777.
- Frei, B. J. T. A. j. o. m. (1994). Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med*, 97(3), 5-13.
- Fukada, T., Hojyo, S., & Furuichi, T. (2013). Zinc signal: a new player in osteobiology. *J Bone Miner Metab*, 31(2), 129-135. doi:10.1007/s00774-012-0409-6.
- Galland, L. (2010). Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract*, 25(6), 634-640. doi:10.1177/0884533610385703.
- Gammoh, N. Z., & Rink, L. (2017). Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients*, 9(6), 624. doi:10.3390/nu9060624.
- Gensler, L. S. (2013). Glucocorticoids: complications to anticipate and prevent. *The Neurohospitalist*, 3(2), 92-97. doi:10.1177/1941874412458678.
- Gioia, C., Lucchino, B., Tarsitano, M. G., Iannuccelli, C., & Di Franco, M. (2020). Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*, 12(5), 1456. doi:10.3390/nu12051456.
- Gleeson, M., Bishop, N. C., Stensel, D. J., Lindley, M. R., Mastana, S. S., & Nimmo, M. A. (2011). The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*, 11(9), 607-615. doi:10.1038/nri3041.

- Grant, W. B. (2000). The role of meat in the expression of rheumatoid arthritis. *Br J Nutr*, 84(5), 589-595. doi:10.1017/s0007114500001926.
- Harrison, S. R., Jutley, G., Li, D., Sahbudin, I., Filer, A., Hewison, M., & Raza, K. (2020). Vitamin D and early rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatology*, 4(1), 38. doi:10.1186/s41927-020-00134-7.
- Heidari, B., Hajian-Tilaki, K., & Babaei, M. (2019). Vitamin D Deficiency and Rheumatoid Arthritis: Epidemiological, Immunological, Clinical and Therapeutic Aspects. *Mediterr J Rheumatol*, 30(2), 94-102. doi:10.31138/mjr.30.2.94.
- Hejazi, J., Mohtadinia, J., Kolahi, S., Bakhtiyari, M., & Delpisheh, A. (2011). Nutritional status of Iranian women with rheumatoid arthritis: an assessment of dietary intake and disease activity. *Womens Health (Lond)*, 7(5), 599-605. doi:10.2217/whe.11.41.
- Hejazi, J., Mohtadinia, J., Kolahi, S., Bakhtiyari, M., & Delpisheh, A. J. W. s. H. (2011). Nutritional status of Iranian women with rheumatoid arthritis: an assessment of dietary intake and disease activity. *Womens Health (Lond)*, 7(5), 599-605.
- Hendrix, J., Nijs, J., Ickmans, K., Godderis, L., Ghosh, M., & Polli, A. (2020). The Interplay between Oxidative Stress, Exercise, and Pain in Health and Disease: Potential Role of Autonomic Regulation and Epigenetic Mechanisms. *Antioxidants (Basel)*, 9(11), 1166. doi:10.3390/antiox9111166.
- Hou, J. K., Abraham, B., & El-Serag, H. (2011). Dietary Intake and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Literature. *Am J Gastroenterol*, 106(4), 563-573. doi:10.1038/ajg.2011.44.
- Hu, C., Zhu, F., Liu, L., Zhang, M., & Chen, G. (2020). Relationship between dietary magnesium intake and rheumatoid arthritis in US women: a cross-sectional study. *IO(11)*, e039640. doi:10.1136/bmjopen-2020-039640.
- Huang, S. C., Wei, J. C. C., Wu, D. J., & Huang, Y. C. (2010). Vitamin B6 supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with

- rheumatoid arthritis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 64(9), 1007-1013. doi:10.1038/ejcn.2010.107.
- Huffman, K. M., Jessee, R., Andonian, B., Davis, B. N., Narowski, R., Huebner, J. L., . . . Kraus, W. E. (2017). Molecular alterations in skeletal muscle in rheumatoid arthritis are related to disease activity, physical inactivity, and disability. *Arthritis Res Ther*, 19(1), 12-12. doi:10.1186/s13075-016-1215-7.
- Huh, J. Y. (2018). The role of exercise-induced myokines in regulating metabolism. *Arch Pharm Res*, 41(1), 14-29. doi:10.1007/s12272-017-0994-y.
- Hurkmans, E., van der Giesen, F. J., Vliet Vlieland, T. P., Schoones, J., & Van den Ende, E. C. (2009). Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4), Cd006853. doi:10.1002/14651858.CD006853.pub2.
- Ismaeel, A., Holmes, M., Papoutsi, E., Panton, L., & Koutakis, P. (2019). Resistance Training, Antioxidant Status, and Antioxidant Supplementation. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 29(5), 539-547. doi:10.1123/ijnsnem.2018-0339.
- Jalili, M., Kolahi, S., Aref-Hosseini, S. R., Mamegani, M. E., & Hekmatdoost, A. (2014). Beneficial role of antioxidants on clinical outcomes and erythrocyte antioxidant parameters in rheumatoid arthritis patients. *Int J Prev Med*, 5(7), 835-840.
- Jin, J., Li, J., Gan, Y., Liu, J., Zhao, X., Chen, J., . . . Li, Z. (2021). Red meat intake is associated with early onset of rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Scientific reports*, 11(1), 5681-5681. doi:10.1038/s41598-021-85035-6.
- Klop, B., Proctor, S. D., Mamo, J. C., Botham, K. M., & Castro Cabezas, M. (2012). Understanding postprandial inflammation and its relationship to lifestyle behaviour and metabolic diseases. *International journal of vascular medicine*, 2012, 947417-947417. doi:10.1155/2012/947417.
- Kostoglou-Athanassiou, I., Athanassiou, P., Lyraki, A., Raftakis, I., & Antoniadis, C. (2012). Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Therapeutic advances in*

endocrinology and metabolism, 3(6), 181-187.
doi:10.1177/2042018812471070.

- Kremer, J. M., Lawrence, D. A., Jubiz, W., DiGiacomo, R., Rynes, R., Bartholomew, L. E., & Sherman, M. (1990). Dietary fish oil and olive oil supplementation in patients with rheumatoid arthritis. Clinical and immunologic effects. *Arthritis Rheum*, 33(6), 810-820. doi:10.1002/art.1780330607.
- Le Gallez, P., Bird, H. A., & Wright, V. (1990). A comparison of choline magnesium trisalicylate and acetylsalicylic acid in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*, 12(2), 71-75. doi:10.1185/03007999009110473.
- Lee, S., Gura, K. M., Kim, S., Arsenault, D. A., Bistrain, B. R., & Puder, M. (2006). Current clinical applications of omega-6 and omega-3 fatty acids. *Nutr Clin Pract*, 21(4), 323-341. doi:10.1177/0115426506021004323.
- Leslie, C. A., Gonnerman, W. A., Ullman, M. D., Hayes, K. C., Franzblau, C., & Cathcart, E. S. (1985). Dietary fish oil modulates macrophage fatty acids and decreases arthritis susceptibility in mice. *J Exp Med*, 162(4), 1336-1349. doi:10.1084/jem.162.4.1336.
- Littlejohn, E. A., & Monrad, S. U. (2018). Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*, 45(2), 237-255. doi:10.1016/j.pop.2018.02.010.
- Lourdudoss, C., Wolk, A., Nise, L., Alfredsson, L., & Vollenhoven, R. V. (2017). Are dietary vitamin D, omega-3 fatty acids and folate associated with treatment results in patients with early rheumatoid arthritis? Data from a Swedish population-based prospective study. *BMJ Open*, 7(6), e016154. doi:10.1136/bmjopen-2017-016154.
- Mahmoodpoor, A., Hamishehkar, H., Shadvar, K., Ostadi, Z., Sanaie, S., Saghaleini, S. H., & Nader, N. D. (2019). The Effect of Intravenous Selenium on Oxidative Stress in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Immunological Investigations*, 48(2), 147-159. doi:10.1080/08820139.2018.1496098.

- Mateen, S., Moin, S., Khan, A. Q., Zafar, A., & Fatima, N. (2016). Increased Reactive Oxygen Species Formation and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*, *11*(4), e0152925. doi:10.1371/journal.pone.0152925.
- Mazur, A., Maier, J. A. M., Rock, E., Gueux, E., Nowacki, W., & Rayssiguier, Y. (2007). Magnesium and the inflammatory response: Potential physiopathological implications. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *458*(1), 48-56. doi:https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.03.031.
- Metsios, G. S., & Kitas, G. D. (2018). Physical activity, exercise and rheumatoid arthritis: Effectiveness, mechanisms and implementation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *32*(5), 669-682. doi:10.1016/j.berh.2019.03.013.
- Metsios, G. S., Stavropoulos-Kalinoglou, A., & Kitas, G. D. (2015). The role of exercise in the management of rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*, *11*(10), 1121-1130. doi:10.1586/1744666x.2015.1067606.
- Metsios, G. S., Stavropoulos-Kalinoglou, A., Panoulas, V. F., Wilson, M., Nevill, A. M., Koutedakis, Y., & Kitas, G. D. (2009). Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, *16*(2), 188-194. doi:10.1097/HJR.0b013e3283271ceb.
- Michels da Silva, D., Langer, H., & Graf, T. (2019). Inflammatory and Molecular Pathways in Heart Failure-Ischemia, HFpEF and Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Int J Mol Sci*, *20*(9). doi:10.3390/ijms20092322.
- Milanino, R., Marrella, M., Gasperini, R., Pasqualicchio, M., & Velo, G. (1993). Copper and zinc body levels in inflammation: an overview of the data obtained from animal and human studies. *Agents Actions*, *39*(3-4), 195-209. doi:10.1007/bf01998974.
- Morand, E. F. (2000). Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Curr Opin Rheumatol*, *12*(3), 171-177. doi:10.1097/00002281-200005000-00002.
- Moslehi, N., Vafa, M., Rahimi-Foroushani, A., & Golestan, B. (2012). Effects of oral magnesium supplementation on inflammatory markers in middle-aged

- overweight women. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 17(7), 607-614.
- Muilu, P., Rantalaiho, V., Kautiainen, H., Virta, L. J., Eriksson, J. G., & Puolakka, K. (2019). Increasing incidence and shifting profile of idiopathic inflammatory rheumatic diseases in adults during this millennium. *Clinical Rheumatology*, 38(2), 555-562. doi:10.1007/s10067-018-4310-0.
- Myers, J. L., & Allen, J. C. (2012). Nutrition and Inflammation: Insights on Dietary Pattern, Obesity, and Asthma. 6(1), 14-17. doi:10.1177 /1559827611424259.
- Nguyen, Y., Sigaux, J., Letarouilly, J. G., Sanchez, P., Czernichow, S., Flipo, R. M., . . . Daïen, C. (2020). Efficacy of Oral Vitamin Supplementation in Inflammatory Rheumatic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 13(1). doi:10.3390/nu13010107.
- Philippou, E., Petersson, S. D., Rodomar, C., & Nikiphorou, E. (2021). Rheumatoid arthritis and dietary interventions: systematic review of clinical trials. *Nutr Rev*, 79(4), 410-428. doi:10.1093/nutrit/nuaa033.
- Pinto, A. J., Roschel, H., de Sá Pinto, A. L., Lima, F. R., Pereira, R. M. R., Silva, C. A., . . . Gualano, B. (2017). Physical inactivity and sedentary behavior: Overlooked risk factors in autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev*, 16(7), 667-674. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.001.
- Rajaei, E., Mowla, K., Ghorbani, A., Dargahi-Malamir, M., Zarei, M., & Rahimikhah, F. A. (2018). The relationship between serum zinc levels and rheumatoid arthritis activity. *Frontiers in Biology*, 13(1), 51-55. doi:10.1007/s11515-017-1474-y.
- Ranganath, V. K., & Furst, D. E. (2007). Disease-modifying antirheumatic drug use in the elderly rheumatoid arthritis patient. *Rheum Dis Clin North Am*, 33(1), 197-217. doi:10.1016/j.rdc.2006.12.011.
- Rayssiguier, Y., Libako, P., Nowacki, W., & Rock, E. (2010). Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation. *Magnes Res*, 23(2), 73-80. doi:10.1684/mrh.2010.0208.