



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

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA OSTEOPOROTİK KIRIK
RİSKİ BELİRLENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mine KANTAR

EYLÜL-2015

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

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA OSTEOPOROTİK KIRIK
RİSKİ BELİRLENMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Mine KANTAR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayhan KAMANLI

EYLÜL-2015

KABUL VE ONAY

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan/..../..... tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

..../..../.....

Adı-Soyadı

İmza

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda ilgi ve desteğini gördüğüm değerli hocalarım, Sakarya Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim Tekeoğlu, tez danışmanım Prof. Dr. Ayhan Kamanlı ve Prof. Dr. Kemal Nas'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimimin İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde çalıştığım yıllarında, her zaman yanımda olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, iyi niyet ve hoşgörülerini benden esirgemeyen 2. Klinik hocalarım Doç. Dr. Nurdan Paker ve Doç. Dr. Derya Buğdaycı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bizleri eğitmedeki özverisi ve tezime olan katkıları nedeniyle Uz. Dr. Halil Harman'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz fizyoterapist, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Kocaeli Tıp Fakültesi Dahiliye Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ayşe Çefle ve Doç. Dr. Ayten Yazıcı'ya, Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Yard. Doç. Dr. Serap Mülayim'e bana göstermiş oldukları ilgi ve yakınlıktan ötürü teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatımın ilk gününden bu yana bana aşıladıkları güvenle, emekleri ve fedakarlıklarıyla bugünlere gelmemi sağlayan aileme, tezimdeki teknik bilgilerde de emeği geçen kardeşim Güven Yenihayat'a, son olarak da, fakülte ve uzmanlık eğitimim boyunca hep yanımda olan, sonsuz sabır, ilgi ve sevgi gösteren eşim Dr. Cengiz Han Kantar ve onun değerli ailesine minnet ve sevgilerimi sunarım.

DR. MİNE KANTAR

SAKARYA - 2015

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMA VE SİMGELER	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
ÖZET	xiii
İNGİLİZCE ÖZET	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ETİYOLOJİ	2
2.1.1. Genetik Etki	2
2.1.2. Çevresel Faktörler	3
2.1.3. Hormonal Faktörler	3
2.1.4. Sigara	3
2.2. PATOGENEZ	3
2.2.1. Romatoid Artritte Kemik Eklem Patolojisi	4
2.2.1.1. Sinovyal patoloji	4
2.2.1.2. Kronik inflamatuvar artritte sinovya	4
2.2.1.3. Kemik patolojisi	5
2.2.1.4. Kıkırdak patolojisi	6
2.3. TANI	6
2.4. KLİNİK	8
2.4.1. Başlangıç Tipleri	8
2.4.1.1. Sinsi başlangıç	8
2.4.1.2. Akut veya subakut başlangıç	8
2.4.1.3. Palindromik tip	8
2.4.1.4. Polimiyaljik tip	8
2.4.2. Semptom ve Bulgular	8

2.4.2.1. Sabah tutukluğu	8
2.4.2.2. Sinovyal inflamasyon	8
2.4.2.3. Eklem deformitesi	9
2.4.3. Eklem Tutulumu	9
2.4.3.1. Vertebra	9
2.4.3.2. Omuz	9
2.4.3.3. Dirsek	9
2.4.3.4. El ve el bileği	9
2.4.3.5. Kalça	9
2.4.3.6. Diz	10
2.4.3.7. Ayak ve ayak bileği	10
2.4.3.8. Temporomandibular eklem	10
2.4.4. Eklem Dışı Tutulum	10
2.5. LABORATUVAR BULGULARI	11
2.6. RADYOLOJİK BULGULAR	12
2.7. AYIRICI TANI	12
2.8. TEDAVİ	12
2.8.1. Farmakolojik Tedavi	13
2.8.1.1. Antiinflamatuvar ilaçlar	13
2.8.1.1.1. NSAİİ	13
2.8.1.1.2. Steroid	13
2.8.1.2. Hastalık modifiye edici ilaçlar	13
2.8.1.2.1. Metotreksat	13
2.8.1.2.2. Sülfasalazin	14
2.8.1.2.3. Leflunomid	14
2.8.1.2.4. Hidroksiklorokin	14
2.8.1.2.5. Azatiyopürin	14
2.8.1.3. Biyolojik ajanlar	14
2.8.1.3.1. Etanercept	14
2.8.1.3.2. İnfliksimab	14
2.8.1.3.3. Adalimumab	14
2.8.1.3.4. Ritüksimab	15
2.8.1.3.5. Abatacept	15
2.8.1.3.6. Tocilizumab	15

2.8.1.3.7. Golimumab	15
2.8.1.3.8. Sertolizumab pegol	15
2.8.1.3.9. Tofasitinib	15
2.8.2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	15
2.8.3. Cerrahi	16
2.9. RA REMİSYON KRİTERLERİ	16
2.10. MORTALİTE VE PROGNOZ	16
2.10.1. Kötü Prognoz Göstergeleri	16
2.11. İNFLAMASYONUN TETİKLEDİĞİ OSTEOPOROZ	17
2.11.1. Osteoklastogenez ve Artritlik Kemik Destrüksiyonu	17
2.11.2. Osteoblast Hedefi	20
2.11.3. Patogenezdeki Diğer Faktörler ve Yönetim	21
2.11.3.1. Lokalize osteoporoz	21
2.11.3.2. Generalize osteoporoz	22
2.11.3.2.1. Generalize osteoporoz sebepleri	22
2.11.3.2.1.1. Hastalık şiddet ve süresi	22
2.11.3.2.1.2. Kortikosteroid kullanımı	22
2.11.3.2.1.3. NSAİİ kullanımı	22
2.11.3.2.1.4. Metotreksat kullanımı	23
2.11.3.2.1.5. Seks hormon durumu	23
2.11.3.2.1.6. Uzun süreli immobilizasyon	23
2.11.3.2.1.7. Yükselmiş sistemik sitokinler	23
2.12. RA'YA BAĞLI OP'DE RİSK DEĞERLENDİRİMİ	24
2.13. RA'YA BAĞLI OP'DE TEDAVİ	26
2.13.1. Farmakolojik Tedavi	26
2.13.1.1. Kalsiyum ve D vitamini	26
2.13.1.2. Bifosfonatlar	26
2.13.1.3. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler)	26
2.13.1.4. Kalsitonin	27
2.13.1.5. Parathormon	27
2.13.1.6. Stronsiyum ranelat	27
2.13.1.7. Denosumab	27
2.13.2. Egzersiz	27

3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	31
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	45
KAYNAKLAR	54
EKLER	
Ek 1 - Hasta anket formu	74
ÖZGEÇMİŞ	82

KISALTMA VE SİMGELER

- ACPA: Anti sitrülünize peptid antikor
ACR: Amerikan romatoloji derneği
ALP: Alkalen fosfataz
ANA: Anti nükleer antikor
Anti CCP: Anti siklik sitrülünize peptid
APC: Antijen sunucu hücre
CRP: C reaktif protein
CTLA: Sitotoksik T-lenfosit antijen
DAP: DNA aktive protein
DAS: Disease Activity Score
DEXA: Dual energy X-ray absorptiometry
DİF: Distal interfalangeal eklem
DMARD: Hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç
DSÖ: Dünya sağlık örgütü
EBV: Ebstein barr virüs
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR: Avrupa romatoloji derneği
FRAX: Fracture risk assessment tool
FSH: Folikül stimulan hormon
GAG: Glikozaminoglikan
HAQ: Health assessment questionnaire
HLA: İnsan lökosit antijeni
IFN: İnterferon
Ig: İmmünglobülin
IGF: İnsülin-like growth factor
IL: İnterlökin
IV: İntra venöz
İF: İnterfalangeal eklem
KMK: Karpometakarpal eklem
KMY: Kemik mineral yoğunluğu
LH: Lüteinizan hormon

LHRH: Lüteinizan hormon serbestleyici hormon
MCSF: Monosit koloni stimulan faktör
MKF: Metakarpofalangeal eklem
MMP: Metalloproteinazlar
MR: Manyetik rezonans
MTF: Metatarsofalangeal eklem
MTX: Metotreksat
NO: Nitrik oksit
NSAİİ: Non steroid anti inflamatuvar ilaç
OBL: Osteoblast
OCL: Osteoklast
OP: Osteoporoz
OPG: Osteoprotegerin
PG: Prostaglandin
PİF: Proksimal interfalangeal eklem
PsA: Psöriatik artrit
PTH: Parathormon
RA: Romatoid artrit
RANK: Nükleer faktör kappa-B reseptör aktivatörü
RANKL: Nükleer faktör kappa-B reseptör aktivatör ligandı
RF: Romatoid faktör
SC: Subkutan
Siklik AMP: Siklik adenzin mono fosfat
SLE: Sistemik lupus eritematosus
TGF: Transforming growth faktör
TNF: Tümör nekroz faktör
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

	Sayfa no
Şekil 1: RA'da RANK/RANKL/OPG nin kemik yıkımı ile ilişkisi.....	18
Şekil 2: FRAX hesaplama aracı.....	24
Şekil 3: Hastalık süresi ile kırık risklerinin ilişkisi.....	34
Şekil 4: Hastalık süresi grupları ile major kırık riski ilişkisi	35
Şekil 5: Hastalık süresi grupları ile femur KMY'lerinin ilişkisi.....	35
Şekil 6: Hastalık süresi grupları ile DAS28-CRP skorlarının ilişkisi	36
Şekil 7: Hastalık süresi grupları ile HAQ skorlarının ilişkisi.....	36
Şekil 8: Steroid kullanım süresi ile kırık risklerinin ilişkisi.....	37
Şekil 9: Kümülatif steroid dozu ile kırık risklerinin ilişkisi.....	37
Şekil 10: 25-OH D vitamini ile kırık risklerinin ilişkisi.....	38
Şekil 11: Lomber KMY'ler ile kırık risklerinin ilişkisi.....	39
Şekil 12: Femur boyun KMY'leri ile kırık risklerinin ilişkisi.....	39
Şekil 13: Femur total KMY'leri ile kırık risklerinin ilişkisi.....	40
Şekil 14: Seropozitivite ile femur T-skorları ilişkisi.....	41
Şekil 15: Seropozitivite ile femur KMY ilişkisi.....	42
Şekil 16: HAQ skorları ile kırık risklerinin ilişkisi.....	42
Şekil 17: HAQ skorları ile KMY'lerin ilişkisi.....	43

TABLÖLAR

	Sayfa no
Tablo 1: ACR 1987 RA tanı kriterleri	7
Tablo 2: 2010 ACR/EULAR RA tanı kriterleri.....	7
Tablo 3: DSÖ'ye göre OP tanı kriterleri.....	24
Tablo 4: Hastaların klinik özellikleri.....	31
Tablo 5: FRAX anketi parametreleri.....	32
Tablo 6: Hastaların DEXA verileri.....	33

ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı romatoid artritli (RA) hastaların DEXA ile kemik mineral yoğunluklarını (KMY) değerlendirmek, FRAX anketi ile kırık risklerini belirlemek, kemik kaybı ve kırık riskine etki eden faktörleri ortaya koyabilmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 7'si erkek toplam 95 RA'lı hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri, DAS28-CRP ve HAQ skorları kaydedildi. SF-36 ve FRAX anketleri sorgulandı. Kemik yoğunluğu lomber bölge ve sağ femurdan DEXA (Hologic explorer-S/N 90763) kullanılarak ölçüldü. L1-4, sağ femur boyun, trokanter, wards ve total kemik mineral yoğunluğu değerleri, T, Z skorları kaydedildi. FRAX hesaplama aracı ile kırık riskleri hesaplandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $59,8 \pm 9,6$, hastalık süresi $10,61 \pm 9,83$ yıl idi. Hastaların % 34,73'ü osteoporotik, % 44,21'i osteopenikti. FRAX'a göre 10 yıllık major kırık riski ortalaması $13,78 \pm 9,11$, kalça kırık riski ortalaması $4,76 \pm 6,88$ olarak hesaplandı. Femoral KMY; yaş ($p=0,006$), geçirilmiş kırık ($p=0,031$), ebeveynde geçirilmiş kalça kırığı ($p=0,008$), hastalık süresi ($p=0,007$), steroid kullanım süresi ($p=0,019$) ve seropozitivite (RF ve/veya CCP pozitif) ($p=0,018$) ile negatif yönde, VKİ ($p<0,001$) ile pozitif yönde ilişkili bulunurken, lomber vertebral KMY sadece VKİ ($p=0,003$) ile pozitif yönde ilişkili bulundu. Major ve kalça kırık riski; yaş ($p<0,001$, $p=0,003$), hastalık süresi ($p<0,001$, $p<0,001$), steroid kullanım süresi ($p<0,001$, $p=0,003$), kümülatif steroid dozu ($p=0,007$, $p=0,032$), fonksiyonel durum ($p=0,007$, $p=0,007$) ve HAQ skoru ($p=0,007$, $p=0,013$) ile pozitif yönde, lomber vertebral ($p=0,008$, $p=0,010$) ve femoral KMY'ler ($p<0,001$, $p<0,001$) ile negatif yönde ilişkili bulundu. Ayrıca major kırık riski kadın cinsiyet ($p=0,031$) ile de pozitif yönde ilişkiliydi. Çoklu lineer regresyon analizinde ise hem major hem de kalça kırık riski için en anlamlı prediktif faktörün hastalık süresi ($p<0,001$, $p<0,001$) olduğu bulundu.

Sonuç: RA'lı hastalarda osteoporotik kırık riskini değerlendirmede kısıtlılıkları olmakla birlikte FRAX anketinin kullanışlı ve pratik olduğu ve yeni tedavi rehberleri ışığında osteoporoz tedavisine başlama kararında yol gösterici olacağı görüşüne varıldı.

Anahtar Sözcükler: FRAX, Kemik mineral yoğunluğu, Kırık riski, Osteoporoz, Romatoid Artrit

SUMMARY

Assessment of Osteoporotic Fracture Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis

Aim: The objectives of this study are to measure Bone Mineral Density (BMD) using DEXA, to assess the fracture risk with FRAX calculation tool and to determine the predictive factors for bone loss and fracture risk in patients with Rheumatoid Arthritis (RA).

Material and Method: The study was conducted with 95 patients 7 of whom were men. Demographic characteristics, Disease Activity Score (DAS28-CRP) and Health Assessment Questionnaire (HAQ) scores of the patients were recorded. The patients were questioned FRAX and SF-36 health surveys. DEXA (Hologic explorer-S/N 90763) was used for the measurement BMD of lumbar vertebrae and right hip. The BMD values and T, Z scores of L1-4, right femoral neck, trochanter, wards and total scores were noted. The fracture risk was calculated by FRAX tool.

Results: Mean age of the patients was $59,8 \pm 9,6$ and the average duration of disease was $10,61 \pm 9,83$ years. 34.73 % of the patients were osteoporotic and 44,21 % of the patients were osteopenic. The overall mean 10-year fracture risk was calculated as $13,78 \pm 9,11$ for major osteoporotic fractures and $4,76 \pm 6,88$ for hip fractures by FRAX tool. Femoral BMD is negatively correlated with age ($p=0,006$), previous fractures ($p=0,031$), previous hip fracture of parents ($p=0,008$), duration of disease ($p=0,007$), duration of steroid therapy ($p=0,019$) and seropositivity (RF and/or CCP positive) ($p=0,018$) and is positively correlated with BMI ($p<0,001$), lumbar vertebral BMD is positively correlated only with BMI ($p=0,003$). Major and hip fracture risk are positively correlated with age ($p<0,001$, $p=0,003$), duration of disease ($p<0,001$, $p<0,001$), duration of steroid therapy ($p<0,001$, $p=0,003$), cumulative dose of steroid ($p=0,007$, $p=0,032$), functional conditions ($p=0,007$, $p=0,007$) and HAQ score ($p=0,007$, $p=0,013$), are negatively correlated with lumbar vertebral ($p=0,008$, $p=0,010$) and femoral BMD ($p<0,001$, $p<0,001$). Additionally major fracture risk is positively correlated with female gender ($p=0,031$). Duration of disease is found to be the most important predictive factor for major and hip fracture risk in multiple linear regression analysis ($p<0,001$, $p<0,001$).

Conclusion: To sum up, although FRAX has some limitations for calculating the osteoporotic fracture risk in patients with RA, using this tool has found to be convenient and practical to

decide whether to begin treatment of osteoporosis or not, under the light of new treatment techniques.

Key words: Bone mineral density, Fracture risk, FRAX, Osteoporosis, Rheumatoid Arthritis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnflamatuvar hastalıklarda meydana gelen sekonder osteoporoz hasta ve hekime ek bir yük getirmektedir.

Romatoid Artrit'li (RA) hastaların normal bireylere göre düşük kemik kitlesine sahip oldukları ve kırık risklerinin yüksek olduğu birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir.

RA'da kemik kaybını etkileyen birçok etken vardır. Hastanın yaşı, hastalık aktivitesi, hastalık süresi, menopoz durumu, fonksiyonel kayba bağlı olarak azalmış mobilite ve tedavide kullanılan ilaçlar kemik kaybından sorumlu tutulmaktadır.

Önceleri RA hastalarının osteoporoz (OP) tedavisine alınma kararı primer olarak dual enerji X ray absorpsiyometrideki (DEXA) kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve T-skor ölçümlerine göre yapılmaktaydı. Son çalışmalar, özellikle Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) Fracture Risk Assessment Tool'u (FRAX) kullanıma sokmasıyla kırık risk değerlendirmesi yapılmasının önemini vurgulamaktalar. FRAX, hastaların 10 yıllık tahmini kalça kırığı ve major osteoporotik kırık riskini öngören internet tabanlı bir hesaplama aracıdır.

Bizim çalışmamızdaki amacımız DEXA ile RA'lı hastalardaki kemik kaybını araştırmak, FRAX anketi ile kırık risklerini belirlemek, kemik kaybı ve kırık riskine etki eden faktörleri ortaya koyabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

RA, etiyojisi bilinmeyen, birden çok eklemi aynı anda tutan, kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır (Boki et al. 1993, Kirschmann et al. 1995, Rashid et al. 1999, Ergin 2011).

En sık 35-50 yaş arasında görülür. Kadın/erkek: 3/1'dir. Prevalansı % 0,5-1 arasında değişmekle birlikte dünyada ve ülkemizde en sık rastlanılan inflamatuvar romatizmal hastalıktır. Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur (Firestein et al. 2006, Akkoç ve ark. 2006, Çapkın ve ark. 2010).

2.1. ETİYOLOJİ

Genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin etkileşimi ile oluşan otoimmün bir hastalıktır (Bonagura et al. 1989, Boki et al. 1993, Jarvinen et al. 1994, Kirschmann et al. 1995, Rashid et al. 1999, Thomson et al. 1999, Stahl et al. 2000).

2.1.1. Genetik Etki

RA'lı bir kişinin birinci derece yakınlarında RA görülme sıklığı % 10 kadardır. Bunun 6. kromozomda bulunan insan lökosit antijeni (HLA) sistemi genlerine bağlı olduğu ve bir tek genetik bozukluktan çok, birkaç genin RA'yı etkilediği düşünülmektedir. Normal popülasyonda HLA-DR4 % 25 oranında pozitif bulunurken RA'lı hastalarda % 60-70 oranında pozitiflik saptanmıştır. HLA-DR4 RA'ya artmış yakınlık oluşturan, daha şiddetli hastalık ile ilişkilidir. Anti sitrülünize peptid antikoru (ACPA) pozitif olan hastalarda HLA-DR4 pozitifliği daha sıktır (e). Yapılan çalışmalarda HLA-DR4 sıklığının düşük olduğu topluluklarda DR1, DR6, DR10 alt grupları incelenmiş ve RA için risk olduğu görülmüştür (Bonagura et al. 1989, Boki et al. 1993, Jarvinen et al. 1994, Kirschmann et al. 1995, Thomson et al. 1999).

2.1.2. Çevresel Faktörler

Rubella, HBV, ebstein barr virüs (EBV), HPV B19 virüslerinden, mycoplasma, mycobacterium tuberculosis ve E.coli bakterilerinden şüphelenilmiştir. Sinovyumda CD4 T lenfositlerinin egemen olduğu, mononükleer hücre infiltrasyonu görülmesi, RA'nın standart yöntemlerle saptanamayacak ölçüde yavaş ilerleyen kronik bir infeksiyon olduğu hipotezini gündeme getirmiştir (Rashid et al. 1999, Stahl et al. 2000, Symmons et al. 2002).

2.1.3. Hormonal Faktörler

Kadınlarda daha fazla görülmesi, gebelikte remisyona girip, gebelik sonrası % 90 nüks etmesi hastalık üzerine hormonal bir etki olduğuna işaret etmektedir (Laan et al. 1992, Başkan ve ark. 2007). Östrojenler, T hücrelerinin antijen stimülasyon etkisini baskılar, T hücre supresör aktiviteyi azaltır. Progesteron ise T hücre supresör aktiviteyi artırır. Gebelikte T supresör hücrelerinin baskın olduğu ileri sürülmüştür. Testosteron, T hücre supresör aktiviteyi artırır. RA'lı erkek hastalarda testosteron düzeyi düşük bulunmuştur (Ergin 2011).

2.1.4. Sigara

Sigara içenlerde RA gelişim riski artmasının yanında, hastalık da daha ciddi seyretmektedir. Asıl önemli olan bulgu ise sigara içenlerde ACPA pozitif RA riski artarken ACPA negatif RA hastalarında artış görülmemektedir. Bu bulgu sigaranın proteinlerde sitrülizasyona neden olmasıyla açıklanmaktadır (Klareskog et al, 2007).

2.2. PATOGENEZ

RA'da temel patoloji, eklem kıkırdağı ve subkondral kemiğin ektopik ve hiperplastik bir sinovya tarafından yıkılmasıdır. İmmün aktivasyonun primer bölgesi sinovyumdur. Anatomik olarak normal sinovya, intimal ve subintimal tabaka olarak adlandırılan iki kısımdan oluşur. Subintimal tabakada daha çok, kollajen, glukozaminoglikan (GAG), fibronektin bulunur. İntimal tabakadaki sinovyal hücreler makrofajlara özgü davranışlara sahiptirler. T hücre mediatörü olarak görev yaparlar. Normal sinovya, romatoid sinovyuma dönüştüğünde bu hücreler allojenik T hücre aktivasyonunda son derece etkili olurlar.

Romatoid sinovyumda ilk olarak mikrodolaşımda tıkanma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış gözlenir. Önce T hücre artışı, sonrasında makrofaj ve dendritik hücre akımı ve bunların salgıladığı sitokinlerle inflamasyon oluşur. Sinovyum proliferer olur ve pannus adını alır. Pannusun bir özelliği de neoanjiogenezdır. Tedavide yer alan non steroid anti

inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), steroidler ve ikinci basamak ilaçlar anjiogenezi inhibe ederler (Issacs and Moreland 2003, Özsoy ve ark. 2006).

2.2.1. Romatoid Artritte Kemik Eklem Patolojisi

2.2.1.1. Sinovyal patoloji

RA, kronik, poliartiküler sinoviyal, kıkırdak ve kemikte ilerleyici erozyonlarla karakterizedir. Fibroblast benzeri sinoviositler ve sinovyal makrofajlar kıkırdak ve kemik hasarının çoğundan sorumludur. Her iki hücre popülasyonu, matriks metalloproteinazlar (MMP), interlökin-1 (IL-1), tümör nekroz faktör- α (TNF- α) ve katepsin gibi, RA patogeneziinde önemli rol alan ve doku yıkımına sebep olacak enzimleri üretebilirler. Sinovyanın iki önemli katmanı vardır. İntimal lining, iç hücre dizisidir. Gevşek organize olmuştur ve avaskülerdir. Sinovyal sıvı üretir. İç hücre dizisinde iki temel hücre tipi mevcuttur. Tip A hücreler kemik iliğinden köken alan makrofaj benzeri hücrelerdir. Fagositoz, antijen sunumu, sitokinler, büyüme faktörleri ve inhibitörlerinin sentez ve sekresyonu gibi çok sayıda görevleri vardır. Başlıca IL-1 ve TNF- α salgırlar. Ayrıca neoanjiogeneziinde rol alırlar. Tip B hücreler mezankimal kökenlidir ve fibroblast benzeri morfolojileri vardır. Hiyaluronik asit metabolitlerini sentezleyip kıkırdak ve kemik yıkımında birincil etkili rol alırlar (Özsoy ve ark. 2006). RA sinovyumunda bu iki hücre tipi başlangıçta birlikte artar. Ancak olay kronikleştikçe, fibroblast tipi olan sinoviositlerin artışı gözlenir.

İkincil hücre katmanı (sublining) göreceli olarak asellülerdir. Kan damarları ve fibroblastlar içerir. Zengin bir kapiller ağ mevcuttur (Gümüşiş 2003, Jimenez-Boj et al. 2005, Özsoy ve ark. 2006).

2.2.1.2. Kronik inflamatuvar artritte sinovya

RA'da sinovyal doku ödem ve çok sayıda katlantılar nedeniyle kalınlaşmıştır. Hastalığın erken safhasında doku ödemi, neoanjiogenezi ve intimal hücre hiperplazisi olur. Kronik fazda ise intimal hücre hiperplazisi belirginleşir. On sıradan fazla diziler oluşturur. Bu hiperplazi tip B hücrelerin lokal çoğalmasına ve makrofaj benzeri tip A hücrelerin kemik iliğinden migrasyonuna bağlıdır. Kronik inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna bağlı sublining de hiperplaziye olur. Bu tabakada CD4 T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar, plazma hücreleri birikir, artmış kan damarları gözlenir (Özsoy ve ark. 2006).

Romatoid sinovyumun, kıkırdağı, kemiği ve bağları erozyona uğratan invaziv kısmına pannus denir. Sinovyal doku tarafından salgılanan yıkıcı enzimler ve pannus, kıkırdak hasarı yapar. Bu enzimler tip B hücrelerinden salınan MMP (kollajenaz-1, kollajenaz-2, stromelisin), tip A ve tip B'ler tarafından sentezlenen serin ve sistin (katepsin-B) proteazlardır.

Pannustaki sitokinler IL-1,IL-6 ve TNF- α olup, pannositlerin (fibroblast benzeri hücre) çoğalmasına ve kondrosit matriks üretiminin azalmasına sebep olur. IL-8 ve IL-15 gibi sitokinler inflamatuvar cevabın oluşmasında etkili olur (Özsoy ve ark. 2006). Başlangıçtaki orjinal uyaran bilinmese de bütün bu inflamatuvar moleküllerin salınmasında tetiği çeken hücrenin CD4 T lenfositler olduğunu düşündüren çeşitli kanıtlar mevcuttur:

- Sinoviyumda CD4 T lenfositlerin baskınlığı,
- Aktive hastaların kan ve sinoviyumlarında CD4 T lenfositlerden salınan IL-2 reseptörlerinin artmış olması,
- Periferik lenfoprez veya siklosporin gibi T lenfosit sayısını azaltan uygulamalardan sonra RA'nın klinik seyrinin hafiflemesi,
- Sonradan HIV'e yakalanan RA'lı hastaların semptomlarında düzelleme,
- Antijen sunmada rol alan HLA-DR veya HLA-DQ moleküllerinin RA ile ilişkisi.

RA'da proteinazlar ve inhibitörleri arasındaki denge kemik yıkımı lehine bozulmuştur (Jimenez-Boj et al. 2005, Özsoy ve ark. 2006).

2.2.1.3. Kemik patolojisi

Kemik döngüsü, kemik yapan osteoblastlar ve yıkımdan sorumlu osteoklastlar arasındaki dengeye bağlıdır.

Osteoblastlar farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden köken alır. PTH, 1-25(OH)₂D₃ vitamini, glukokortikoidler, prostoglandinler (PG) ve östrojen için reseptörlere sahiptirler. Tip1 kollajen ve osteokalsin üretirler. Kalsitonin tarafından inhibe edilirler (Özsoy ve ark. 2006).

Osteoblastlar, yeni oluşmuş osteoid tarafından çevrelenince osteosit adını alır. Kemik yüzeyinde bulunan aktif hücreler, istirahat halindeki hücrelerle yer değiştirir. Osteositler, erişkin iskeletinin % 90'ını oluşturur. Kemik stoğunun ve kalsiyum-fosfor dengesinin korunmasını sağlarlar. Kalsitonin tarafından uyarılıp, PTH tarafından inhibe olurlar (Storey et al. 1994, Jimenez-Boj et al. 2005).

Osteoklastlar, hematopoetik dokudan köken alır. Pürüzlü yüzeyleri kemik rezorpsiyonu için önemlidir. İntegrin proteini sayesinde kemik yüzeye tutunurlar. Organik matriksi proteolitik sindirimle yıkarlar. Hidroksiapatit kristallerinin çözünürlüğünü, hidrojen iyonu açığa çıkararak arttırırlar. Bu fonksiyon, kalsitonince regüle edilir (Storey et al. 1994, Özsoy ve ark. 2006).

RA'da inflamatuvar sitokinler, osteoklastik kemik yıkımını artırır. İnflamasyon, osteoklastın, periferik kandan gelip hızlıca matüre olmasını ve aktive olmasını sağlar.

Osteoklastik farklılaşma için gerekli faktörlerden olan, reseptör aktivatör nükleer faktör-B ligand (RANKL), IL-1, TNF- α romatoid sinovyumda bulunmuştur. RANKL, osteoklastik farklılaşmada önemli role sahip olup, IL-1 ve TNF- α bunun üretimini artırır. Yine IL-1 ve TNF- α osteoblast apoptozunu artırarak yeni kemik yapımını engellerler. Sonuç olarak RA'lı hastalarda lokal ve sistemik kemik kaybına yol açarlar. RA tedavisinde kullanılan metotreksat (MTX) ve steroidler de yaygın kemik kaybına neden olurlar (Redlich et al. 2004, Schett et al. 2005).

2.2.1.4. Kıkırdak patolojisi

RA'daki fonksiyon kaybı, inflamatuvar olayın neden olduğu kıkırdaktaki geri dönüşümsüz hasarın sonucudur. Kıkırdak erozyonu kıkırdak ile sinovyum birleşme yerindeki çıplak alandan başlar.

Eklem kıkırdağının yapısında eklem tensil gücü ve yük taşıma kapasitesinden sorumlu olan ve tip 2 kollajenle, proteoglikandan oluşan hücre dışı matriks bulunmaktadır. Matriks içerisinde yer alan kondrositlerin fonksiyonu ekstrasellüler yapıyı sentezlemek ve yıkmaktır (Özsoy ve ark. 2006). Matriks sentezinde sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından kurulan denge, RA'da yıkım lehine bozulur. IL-1 ve TNF- α , pannusta bulunan sinovyal fibroblastı, yıkıcı enzim üretmesi için uyarır. Ayrıca kondrositleri de aktive ederek, yıkıcı enzim salmalarını sağlarlar. MMP'ler (kollajenaz, jelatinaz, stromelisin) kıkırdak yıkan en önemli enzimlerdir. Jelatinazlar MMP'lere ek olarak, kondrositlerden IL-1, nitrik oksit (NO), PGE₂ yapımını da uyarırlar. IL-1, tip 2 kollajen ve proteoglikan yapımını azaltır. IL-6 ise IL-1'in proteoglikan sentezini azaltması için gereklidir. Yüzeyel katlardaki kondrositler IL-1'e derin katlarda bulunanlardan daha duyarlı olduğundan, artritteki kıkırdak hasarı yüzeyel katlarda belirgindir (Özsoy ve ark. 2006).

Romatoid artritte kıkırdak da hedefidir. Örneğin YKL39 isimindeki kıkırdak proteini gibi proteinler antijen olarak algılanıp, saldırıya uğrar (Sekine et al. 2001).

Sonuç olarak RA'daki eklem hasarı sinovyal intimal tabakanın, komşu kıkırdak ve kemiğe invazyon yapan pannus oluşturmak için hiperplazisi sonucunda oluşur. Pannustaki temel hücreler, fibroblast benzeri sinoviositler ve makrofajlardır. Tip B sinoviositler yıkıcı enzim üretirler. Makrofajlar da IL-1 ve TNF- α üreterek yeni kan damarı oluşumunu hızlandırır ve pannusun derine invazyonunu sağlarlar (Kong et al. 1999).

2.3. TANI

Amerikan romatoloji derneği (ACR) ilk olarak 1958 yılında RA tanı kriterlerini geliştirmiş.

1987 ve 2010 yıllarında bunlar yenilenmiştir. 1987 ACR tanı kriterleri erken RA'da çok fazla yararlı olmaması nedeniyle revize edilmiştir. Ancak 2010' da yayımlanan ACR ve Avrupa romatoloji derneği (EULAR) kriterlerinin de tanı kriteri olmaktan çok sınıflama kriterleri olduğu vurgulanmıştır (Tablo 1, Tablo 2) (Fleming et al. 1976, Saraux et al. 2001, Aletaha et al. 2010).

Tablo 1. ACR 1987 RA tanı kriterleri

1. 1 saatten fazla süren sabah tutukluğu
2. Üç veya daha fazla eklemden yumuşak doku şişliği
3. El eklemlerinde şişlik (PİF, MKF veya el bileği)
4. Simetrik artrit
5. Romatoid nodül varlığı
6. RF pozitifliği
7. Radyografide el bileğinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni görülmesi

İlk dört kriter 6 hafta veya daha uzun süredir sürekli olmalı, 2-5. kriterler hekimce gözlenmelidir. RA tanısı için yedi kriterin dördü pozitif olmalıdır.

PİF: Proksimal interfalangeal eklem, MKF: Metakarpofalangeal eklem, RF: Romatoid faktör

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR RA tanı kriterleri

	Puan
Taranması gereken hedef populasyon	
1. Klinik olarak en az bir eklemden saptanmış sinovit (şişlik)	
2. Başka bir hastalıkla açıklanamayan sinovit mevcudiyeti (SLE, PsA, gut)	
Tanı: Puanlama sonucunda, skorun $\geq 6/10$ olması RA tanısı için gereklidir.	
A. Eklem tutulumu (DİF, 1.KMK,1.MTF hariç)	
1 büyük eklem (omuz, dirsek, kalça, diz, ayak bileği)	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (MKF, PİF, 2-5 MTF, baş parmak İF, el bileği) (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	2
4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu olsun veya olmasın)	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem)	5
B. Seroloji (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA (normalin 3 veya daha az katı)	2
Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA (normalin 3 katından fazla)	3
C. Akut faz parametreleri (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)	
Normal CRP veya normal ESH	0
Anormal CRP veya anormal ESH	1
D. Semptomatik süre	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

SLE: Sistemik lupus eritematosus, PsA: Psöriatik artrit, DİF: Distal interfalangeal eklem, KMK: Karpometakarpal eklem, MTF: Metatarsofalangeal eklem, İF: İnterfalangeal eklem, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

2.4. KLİNİK

2.4.1. Başlangıç Tipleri

2.4.1.1. Sinsi başlangıç

RA genellikle haftalar aylar boyunca yavaş, sinsi bir başlangıç gösterir. Vakaların % 55-70'i bu şekilde başlar. Bazı bireylerde başlangıç sistemik semptomlarla olabilir. Asimetrik tutulum nadir değildir.

2.4.1.2. Akut veya subakut başlangıç

Hastaların % 8-15'inde akut başlangıç olur. Sinsi başlangıça göre daha az simetriktir. Sepsis veya vaskülit mutlaka dışlanmalıdır. % 15–20 subakut başlar. Sistemik komplikasyonlar bu grupta daha fazladır.

2.4.1.3. Palindromik tip

Ağrı, bir eklemden başlar. Birkaç saat içinde semptomlar kötüleşir. Şişlik ve eritem de vardır. Daha sonra rezidü bırakmadan yatıştır. Kronikleşmediği için erozyon yoktur. Nadir görülür.

2.4.1.4. Polimiyaljik tip

Daha çok ileri yaşlarda özellikle omuz, kalça gibi proksimal kaslarda ağrı ve sabah tutukluğu şeklinde görülür, zaman içinde eklem bulgularının belirginleşmesi ile RA tanısı konur. Nadir görülür. (Rothschild et al. 1988, Barker and Sebes 1998, Huizinga et al. 2002, O'Dell 2011).

2.4.2. Semptom ve Bulgular

Ateş, halsizlik, yorgunluk, uyku bozuklukları ve kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar olabilir. Bazen hafif bazen ağır derecelerde seyredebilir.

RA, tüm diartrodial eklemleri tutabilir. DİF, vertebral kolon ve sakroiliak eklemleri genellikle tutmaz. Kronik sinovit zaman içinde periartiküler dokuları erozyona uğratarak eklem stabilizasyonunu azaltır. Sonuçta eklem anatomisi bozulur, mekanik bütünlük yok olur, instabilite ve deformite gelişebilir. El ve el bileği RA'da en sık tutulan eklemlerdir (O'Dell 2011).

2.4.2.1. Sabah tutukluğu

Eklemlerde tutukluk, RA'nın en temel bulgularından biridir. Günün erken saatlerinde belirir ve iş gücünü etkiler. 1-2 saatten önce düzelmez. İnflamasyon ve ödemin yol açtığı düşünülmektedir. Süresi ise inflamasyonun derecesiyle ilişkilidir.

2.4.2.2. Sinovyal inflamasyon

Sinovitin klinik bulguları silik veya subjektif olabilir. Ağrılı, şiş ve kızarıklık, sıcak eklemler genellikle inflamatuvar sinovitin en aktif fazında görülür. Ağrı RA'lı hastaların en önemli

problemidir. Eklem hassasiyeti, palpasyonla tespit edilir. Boyun, omuz, kalça gibi palpasyonu zor olan eklemlerde hareketle olan ağrı, eklem hassasiyetine işaret eder.

Kronik dönemde inflamasyon bulguları siliktir. Bunun nedeni, inflamasyona bağlı sinovyal damarlanmanın azalıp, yerini fibrozise bırakmasıdır. Buna karşılık sabah tutukluğu, halsizlik, yorgunluk, anemi, yüksek ESH, radyolojik eklem harabiyetinin progresyonu dikkat çekici olur.

Kıkırdak kaybı ve periartiküler kemik erozyonu yapısal hasarın en karakteristik bulgularıdır.

2.4.2.3. Eklem deformitesi

Sinovite bağlı olarak hastanın eklemine ağrıyı en az hissettiği pozisyonda tutmaya çalışmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Ayrıca kıkırdak, kemik harabiyeti ile tendon bağ ve kaslarda olan değişiklikler suçlanmaktadır.

Eklemdeki inflamasyon tendon kılıflarının kalınlaşması, nodül oluşumu ve tendon rüptürlerine sebep olmaktadır (Hasting et al. 1975, De Jager et al. 1984).

2.4.3. Eklem Tutulumu

2.4.3.1. Vertebra

Genelde sadece 1. ve 2. servikal vertebralar tutulur. Oksiputa doğru yayılan ağrı ve tüm servikal ark boyunca tutukluk olur. En çok atlanto-aksiyel subluksasyon görülür.

2.4.3.2. Omuz

En çok tutulan eklemlerdendir. Donuk omuz gelişebilir.

2.4.3.3. Dirsek

Olekranon bursasının tutulumu sıktır. Romatoid nodüller gelişebilir.

2.4.3.4. El ve el bileği

El tutulumunun en hassas göstergesi kavrama gücünde zayıflıktır. El bileğindeki radial deviasyona sıklıkla MKF'nin subluksasyonu ve ulnar deviasyonu eşlik eder. Karpal tünel sendromu gelişebilir. Kuğu boynu (MKF'de fleksiyon, PİF'te hiperekstansiyon, DİF'te fleksiyon), düğme iliği (PİF'te fleksiyon DİF'te hiperekstansiyon) ve başparmakta Z deformiteleri gelişebilir. Romatoid nodül gelişebilir. Tendon rüptürü olabilir.

2.4.3.5. Kalça

Hareket ve yük binmesi ile ağrı oluşması, hareket kısıtlılığı olur. Sıklıkla RA'nın geç dönemlerinde tutulur. Osteoartritten farklı olarak eklem aralığı medialden daralmaya başlar. Kıkırdak harabiyeti diğer eklemlerden hızlı ilerler. Asetabuler protrüzyon görülebilir.

2.4.3.6. Diz

Sinovyal efüzyon ve kalınlaşma kolayca fark edilir. Medial ve lateral kompartmanlar tutulur. Bu şekilde osteoartritten ayrılır. Sinovyal sıvı birikimine bağlı baker kisti oluşabilir. Kollateral ve çapraz bağlarda eklem laksitesine bağlı valgus deformitesi oluşabilir.

2.4.3.7. Ayak ve ayak bileği

Halluks valgus, çekiç parmak, pes planus, MTF'nin ayak tabanına subluksasyonu, rocker bottom deformitesi ve tarsal tünel sendromu gelişebilir. Ayak statığının bozulması sonucu gelişen kallus, bunyon ve kronik fistüller yürümeyi oldukça zorlaştırır.

2.4.3.8. Temporomandibular eklem

Çiğneme kaslarında hassasiyet özellikle mandibular kondil translasyon hareketinde azalma, kısıtlı çiğneme hareketi şeklinde ortaya çıkar. (Hasting et al. 1975, De Jager et al. 1984, Gümüşdiş 2003, Yalçın 2006, O'Dell 2011, Hamuryudan 2012).

2.4.4. Eklem Dışı Tutulum

Hastaların dörtte üçünde, hastalık aktivitesi ve ESH yüksekliği ile uyumlu olan hafif normositer hipokrom anemi vardır. Poliartiküler tutulumu olanlarda trombositoz sıktır. Trombositoz düzeyi ile aktif sinoviti olan eklem sayısı ve eklem dışı bulgular arasında korelasyon mevcuttur.

RA'da görülen kas zayıflığı, eklem inflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisine ya da ilaçlara bağlıdır. En çok interosseöz kaslarda ve kuadrisepste olur. Kronik steroid kullanımına bağlı kas atrofisi veya hidrosiklorokine bağlı nöromiyopati gelişimi buna örnektir. RA'da inflamasyona bağlı olarak kemik rezorpsiyonu artmıştır. Buna bağlı olarak erozyon, periartiküler osteopeni ve yaygın osteoporoz gelişebilir. Ayrıca tedavide kullanılan steroidler de osteoporoz gelişimine katkıda bulunabilir.

Tipik olarak RF pozitif olan ve ciddi hastalığı olan RA hastalarının yaklaşık % 20-35inde romatoid nodül görülür. Hastalık kontrol altına alındığında kendiliğinden geriler. Ancak MTX kullanımı ile birlikte hastalık aktivitesi azalmasına rağmen nodüllerin artabildiği bildirilmiştir. Nodül sıklığı ile RF titresini ve sinovit şiddeti arasında korelasyon mevcuttur. Genelde sert ve periosta yapışkıdır. Basınç altında kalan ve travmaya maruz kalan yerlerde gelişir.

Keratokonjunktivitis sikka en sık görülen göz bulgusudur, hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir. Episklerit ise hastalık şiddeti ile ilişkilidir, fakat selim seyirlidir. Nadiren skleritis, skleromalasia perforans gelişebilir. Kullanılan ilaçlardan da steroid katarakt ve glokom, antimalaryalar (klorokin ve hidrosiklorokin) ise keratopati ve retinopati ile ilişkilidir.

RA'da akciğer tutulumu siktir, fakat klinik bulgular siliktir. Akciğerde plevral efüzyon, soliter ya da multipl nodüller, bronşiolitis obliterans, pulmoner vaskülit, interstisyel fibrozis görülebilir. Tedavide kullanılan MTX, D-penisilamin ve altın da akciğer toksisitesine neden olabilir. Anti TNF- α gibi biyolojik ajanlarla tüberkülozun aktive olması romatologlar açısından özel öneme sahiptir.

Nörolojik komplikasyon olarak daha çok periferik sinirleri etkiler. Mekanik nedenlere bağlı tuzak nöropatiler, vaskülitte bağlı sinir tutulumları (mononöritis multipleks) ve nadir olarak atlantoaksiyel subluksasyona bağlı servikal miyelopati ile karşımıza gelebilir.

Kardiyak bulgulardan en sık perikardit görülür. Artmış ateroskleroza bağlı, iskemik kalp hastalığı riski artmıştır. Koroner arterit ve miyokard disfonksiyonu da gelişebilir.

Seropozitif ve şiddetli seyreden RA olgularında, lökopeni ve splenomegalinin eşlik ettiği Felty sendromu görülebilir. RA nadiren de sistemik sekonder amiloidoza neden olur (Frank et al. 1973, MacDonald et al. 1977, Peeters et al. 1996, Hatemi ve Yazıcı 2006, Yalçın 2006, Hamuryudan 2012).

2.5. LABORATUVAR BULGULARI

RA'ya spesifik laboratuvar testi yoktur. Klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın gidişini değerlendirmede kullanılır.

RA inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Dolayısıyla ESH, CRP, fibrinojen, serum amiloid protein, haptoglobülin gibi akut faz reaktanlarının yükselmesi beklenir. ESH genellikle hastalık aktivitesi ile paralel olarak yükselir. Tedaviye yanıtın oldukça iyi bir göstergesidir. CRP ve diğer akut faz reaktanları da hastalık aktivitesine paralel olarak yükselir. Devamlı yüksek kalmaları hem eklem hasarı hem de morbidite açısından kötü prognozu gösterir.

RF, RA'lı hastaların % 70-80'inde pozitif sonuç verir. Hastalığa özgü değildir. Tarama testi olarak kullanılmaz. Anti siklik sitrülünize peptid (anti-CCP) RA'luların yaklaşık % 70'inde pozitif bulunur. Spesifitesi % 93-98'dir. RF ile birlikte olduğunda spesifite % 98'in üzerine çıkar. Ancak tanı için sensitivite ve spesifiteden çok hastanın kliniği ön planda tutulmalıdır. RF ve anti-CCP pozitifliği daha ağır hastalık ve eroziv gidişle bağlantılı bulunmuştur. İleri dönem hastalarda karaciğer enzimleri ve alkalin fosfataz (ALP) yüksektir. RA'lı hastalarda %30 düşük titrede antinükleer antikor (ANA) pozitif bulunabilir (O'Dell 2011, Schneider et al. 2011, Hamuryudan 2012).

2.6. RADYOLOJİK BULGULAR

El bilekleri ve ellerin radyografileri, RA'lı hastaların hemen hepsinde tutuldukları için, hastalığın tanısını koyma ve gidişini göstermede önem taşırlar. Ayakların filmleri de, en az eller kadar tutulduğu ve % 10 kadar hastada belirtiler ellerden önce ayaklarda görüldüğü için tanıda yararlıdır. Karşılaştırmalı (sağ-sol) çekilmesi gereken düz filmlerde görülen erken değişiklikler, simetrik yumuşak doku şişlikleri, ellerde özellikle PİF ve MKF, ayaklarda ise MTF eklem çevrelerinde periartiküler osteoporozdur. Hastadan hastaya değişen bir zaman dilimi içerisinde en erken triquetrum ve pisiform kemikler ile ulnar stiloidde ve daha sonra MTF ve PİF eklem köşelerinde küçük yenikler belirir (marjinal erozyonlar). Erozyonlar giderek büyüyerek ve bazıları da birleşerek büyük kistler oluşur. Son zamanlarda manyetik rezonans (MR) ve ultrasonografik (USG) incelemelerin erozyonların ve sinovitin erken teşhisinde değerini gösteren bir çok çalışma yayınlanmakla birlikte birçok klinikte rutin pratiğe girmiştir (Hamuryudan 2012). USG ile eklemler, bursa ve tendon kılıflarındaki sıvı saptanabilir, entesopati değerlendirilebilir. Küçük erozyonları da tespit edebilmesi radyografiye göre en büyük avantajıdır. USG'ye doppler ilave edilmesi ile yumuşak doku vaskülaritesinin de değerlendirilmesi mümkündür. MR görüntüleme de el bileğindeki küçük kemik erozyonları, sinovyal hipertrofi, sinovit/pannus ve tenosinovit gibi değişiklikleri göstermede oldukça duyarlıdır (Ostergaard et al. 2005).

2.7. AYIRICI TANI

Poliartrit semptomuyla gelen bir hastada iyi bir anamnez ve fizik muayene en önemli tanı aracıdır. Ayırıcı tanıda en sık osteoartrit, sistemik lupus eritematosus (SLE), erişkin still hastalığı, seronegatif spondiloartritler, polimiyaljiya romatika, palindromik romatizma, viral infeksiyonlar, kondrokalsinozis ve diğer kollajen doku hastalıkları düşünülmelidir (DeGre et al. 1983).

2.8. TEDAVİ

RA tedavisinde temel amaç ağrı ve inflamasyonun giderilmesi ve eklem fonksiyonlarının korunmasıdır. RA prognozu ve klinik seyri açısından hastadan hastaya farklılıklar olduğu için tedavi programı bireyselleştirilmelidir.

2.8.1. Farmakolojik Tedavi

2.8.1.1. Antiinflamatuvar ilaçlar

2.8.1.1.1. NSAİİ

Ağrı ve şişlikte semptomatik düzelme sağlar. ESH ve CRP üstünde etkili değildir. Hastalığın seyrini değiştirmez. Etkinlik açısından aralarında bir fark yoktur (Robinson et al. 1975, Osterman et al. 1997).

2.8.1.1.2. Steroid

Düşük doz steroid tedavisi (7,5 mg/günden az), konvansiyonel hastalığı modifiye edici ilaçlarla (DMARD) birlikte başlangıç tedavisinin bir parçası olarak altı aya kadar kullanılıp, klinik olarak en uygun zamanda hızlıca kesilmelidir (Smolen et al. 2013). İntraartiküler uygulama genellikle oligoartiküler seyreden ve daha çok 1-2 eklemdede aktif sinovit bulguları gösteren olgularda tercih edilir (Hochberg et al. 2003). Günlük düşük doz glukokortikoid radyolojik ilerleme hızını azaltır. Ancak prednizonun RA tedavisinde kümülatif toksik etkisinin olduğu, mortalite oranlarını ikiye katlayan veriler de mevcuttur. (Klein et al. 1977, Suzuki et al. 1983, Sambrook et al. 1986, Sambrook et al. 1989).

2.8.1.2. Hastalık modifiye edici ilaçlar

DMARD tedavisine RA tanısı konar konmaz başlanmalıdır. Üç aya kadar herhangi bir ilerleme olmadığında ya da altı aya kadar tedavi hedeflerine ulaşamadığında tedavi tekrar gözden geçirilmelidir (Smolen et al. 2013).

2.8.1.2.1. Metotreksat

Haftada 7,5-10 mg başlangıç dozundan 25 mg/hafta'ya kadar artırılabilir. Doz arttıkça ilacın absorpsiyon oranı, biyoyararlanımı azalır. Bu sebeple 20 mg üzerindeki dozlar parenteral yolla verilmelidir. Genellikle 3-6 haftada etkisinin görüldüğü bildirilmiştir (Hochberg et al. 2003). Klinik parametrelere göre tutulan eklemlerde yeni erozyon gelişmesini önler. Haftada bir 5 mg folik asit ilave edilmelidir. Tedavi süresince karaciğer enzimleri, kreatinin ve tam kan sayımı izlenmelidir. Aktif RA olgularında MTX tedavinin ilk parçası olmalıdır. TNF- α inhibitörü tedavisine eklenen MTX tedavisinin, tedavi etkinliğini artırdığı, radyolojik ilerleme üzerine daha etkin bulunduğu, TNF- α inhibitörlerine karşı oluşabilecek antikoru baskıladığı gösterilmiştir. MTX uzun dönem kullanımı mümkün olan tekli veya kombine tedavi stratejilerine uygun önemli bir DMARD olarak izlenmektedir (Smolen et al. 2013).

MTX kullanımı mümkün değilse (kontrendikasyon veya erken intolerans) DMARD olarak sülfasalazin ya da leflunomid tercih edilmelidir (Smolen et al. 2013).

2.8.1.2.2. Sülfasalazin

Hastalığın erken döneminde veya hafif, orta derece hastalık tedavisi rolünün ötesinde kombinasyon tedavisinde önemli bir rolü vardır. MTX ve hidrosiklorokinle iyi tolere edilmektedir. Tedavide kullanılan etkin doz 2-3 gr/gün'dür. Genellikle terapötik etkisi 4-8 haftada başlar.

2.8.1.2.3. Leflunomid

Pirimidin sentez inhibitörüdür. Monoterapi biçiminde MTX'e alternatif veya kombine kullanılır. Hem T hem B lenfositlerinde bu enzim bulunduğu için lenfotoksiktir. Yan etkileri diyare, kilo kaybı, alopesi, hepatotoksisitedir. Bazı çalışmalara göre 10 mg/gün de 20 mg/gün kadar etkili bulunmuştur (Genovese, 2006).

2.8.1.2.4. Hidrosiklorokin

Hastalığın başlangıcında hafif hastalıkta veya kombine tedavide verilebilir. Günde 200 mg/gün idame dozudur. Yan etkileri azdır, fakat en önemli yan etkisi retinopatidir.

2.8.1.2.5. Azatiyopürin

RA'da 1,5-2,5 mg/kg/gün olarak tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılır. Nötropeni yapabilir.

Birincil DMARD tedavisiyle hedeflenen etkinlik elde edilemediyse kötü prognoz faktörlerin varlığında biyolojik ajan, yokluğunda ise DMARD değişikliği önerilmektedir (Smolen et al. 2013).

2.8.1.3. Biyolojik ajanlar

RA etiopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve biyoteknolojideki gelişmeler sonucu RA tedavisi için sitokinleri hedef alan biyolojik ajanlar geliştirilmiştir. TNF- α inhibitörü tedavisiyle en etkili kazanımlar, şiddetli hastalığı olan olgularda izlenmiştir. Tüm TNF antikörlerinde tüberkülozun yeniden aktivasyonu, nadir olarak da MS, optik nörit gibi demiyelinizan hastalıklara yol açtıkları gözlenmiştir. Nörolojik bulgusu olanlarda kullanılmamalıdır.

2.8.1.3.1. Etanercept

Rekombinan TNF reseptör füzyon proteinidir. Haftada 50 mg SC kullanılır.

2.8.1.3.2. İnfliximab

Kimerik anti TNF monoklonal antikordur. 3-10 mg/kg IV infüzyonlar 0. 2. 6. haftalarda ve daha sonra 8 haftada bir uygulanır.

2.8.1.3.3. Adalumimab

Tamamen insan kaynaklı bir monoklonal antikordur. İki haftada bir 40mg SC kullanılır.

2.8.1.3.4. Rituksimab

B hücre CD20 selektif antikorudur. Fatal pnömoni, septik artrit, ciddi enfeksiyona zemin hazırlar. 500-1000 mg dozlarında IV kullanılır.

2.8.1.3.5. Abatacept

Solubl, füzyon proteini olup insan sitotoksik T-lenfosit antijen-4'ün (CTLA-4) eksternal zincir (domain) bölümü ile insan IgG1'in ağır zincirinin sabit bölümünden oluşur (61). Abatacept CTLA-4 gibi antijen sunan hücrenin (APC) yüzeyinde yer alan CD80 ve CD86 moleküllerine bağlanır. Böylelikle T hücreleri üzerinde yer alan CD28'in kostimulasyonu önlenmiş olur. Abatacept böylelikle CD80/CD86-CD28 kostimulasyon yolağıyla aktive edilen T hücrelerinin aktivasyonunu zayıflatır. 10mg/kg dozunda 1,15 ve 30. günler ve takiben ayda bir IV infüzyonla uygulanır.

2.8.1.3.6. Tocilizumab

IgG1 subgrubu humanize bir IL-6 reseptör antikorudur. Tocilizumab, IL-6 reseptörünün hem membrana bağlı hemde solubl formları ile yarışır, böylece doğal sitokinin reseptörüne bağlanmasını inhibe ederek etki eder. Ayda bir 8 mg/kg IV infüzyon şeklinde kullanılır.

2.8.1.3.7. Golimumab

İnsan sabit ve değişken bölgelerini içeren humanize monoklonal antikordur. Ayda bir 50mg SC olarak uygulanır.

2.8.1.3.8. Sertolizumab pegol

Humanize monoklonal anti-TNF Fab fragmanıdır. Başlangıç dozu 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg SC ve bunu takip edecek şekilde idame dozu olarak iki haftada bir 200 mg'dır.

2.8.1.3.9. Tofasitinib

Janus Kinaz (JAK) enzimini bloke ederek etkisini gösterir. Oral yolla kullanılan immünmodülatör ve hastalık modifiye edici ajandır. Günde 2 kez 5 mg oral olarak alınır. Biyolojik tedaviyle başarısızlık halinde tercih edilebilir.

(Robinson et al. 1975, Klein et al. 1977, Suzuki et al. 1983, Sambrook et al. 1986, Sambrook et al. 1989, Osterman et al. 1997, Stuart et al. 2002, Higashida et al. 2005, McClung et al. 2006, Genovese et al. 2006, Snir et al. 2011, Kalfa ve Aksu 2011, Hamuryudan 2012, Smolen et al. 2013).

2.8.2. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

RA'da fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları hasta eğitimi, sıcak-soğuk uygulama, elektroterapi, istirahat splintleri, adaptif cihaz ve egzersizleri içerir.

2.8.3. Cerrahi

Şekil bozuklukları ve kontraktürler için cerrahi tedavi uygulanır.

2.9. RA REMİSYON KRİTERLERİ

1-15 dakikayı geçmeyen sabah tutukluğu

2-Yorgunluk olmaması

3-Eklemler ağrısı olmaması

4-Hareketle eklemlerde hassasiyet olmaması

5-Tendon kılıfı ve eklemlerde yumuşak doku şişliği olmaması

6-ESR'nin erkekte 20 mm/s, kadında 30 mm/s'nin altında olması

Yukarıda sayılan kriterlerden en az 5 tanesi en az 2 aydır pozitif olmalıdır (Dilşen 2007).

2.10. MORTALİTE VE PROGNOZ

Ortalama ömür erkeklerde 7 yıl, kadınlarda 3 yıl kısalmıştır. İnfeksiyon, böbrek hastalığı, solunum yetmezliği temel olarak RA'lı hastalarda artmış mortaliteye katkıda bulunur. Epidemiyolojik çalışmalar infeksiyonlar, NSAİİ'ye bağlı sekonder gastrointestinal kanamaya ek olarak kardiyovasküler mortalitenin RA'da arttığını göstermiştir RA hastalarında kardiyovasküler olayların insidansındaki artış geleneksel risk faktörlerinden bağımsızdır (Reilly et al. 1990, Goodson et al. 2002).

2.10.1. Kötü Prognoz Göstergeleri

1. RF ve/veya anti-CCP pozitifliği
2. Fonksiyon kaybı
3. Yüksek hassas ve şiş eklem sayısı
4. Yüksek ESH ve/veya CRP
5. Radyolojik erozyonun erken ortaya çıkması
6. Ekstraartiküler tutulum
7. İleri yaş
8. Kadın hasta
9. Sigara kullanımı
10. HLA-DR4, HLA-DRB1 pozitifliği
11. Romatoid nodül

12. Multiparite
13. Eğitim düzeyinin düşük olması
14. Gut ile birlikte olması

(Pincus and Callahan 1985, Karlson et al. 1999, Huizinga et al. 2002, Saag et al. 2008)

2.11. İNFLAMASYONUN TETİKLEDİĞİ OSTEOPOROZ

Romatoid artritte kemik ve kıkırdak kaybına eğilim mevcuttur. Kemik erozyonları geri dönüşümsüz eklem hasarıyla birlikte. Bu da ağrı, fiziksel ve emosyonel fonksiyonlarda azalma ve mortalitenin artması demektir. Yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle hassas, frajil kemikler gelişir.

RA'da periartiküler ve sistemik olmak üzere iki çeşit OP gelişir. Erozyon sahasındaki osteoklastların (OCL) aşırı aktivitesinin bu kemik kaybına yol açtığı bilinmektedir. Sinovyal inflamasyonda TNF- α , makrofaj koloni stimulan faktör (MCSF), RANKL meydana gelir. Bunlar da osteoklastogenezis ve artritlik kemik harabiyetine sebep olur.

İnflamasyon bölgesinde kemik kaybında zıt çalışan hem osteoblast (OBL), hem OCL mevcuttur. Fakat sitokine bağlı olarak OCL aktive, OBL süprese olur. OCL'nin yeniden harekete geçmesi, OP gelişiminde önemlidir.

Biyopsilerde yüksek kemik turnover ve negatif kemik dengesini gösteren osteoid ve OCL artışına rastlanır. Bu durum, erken RA'da hastalık aktivitesiyle pozitif, hastalık süresiyle negatif koreledir.

Generalize OP, fraktür oranındaki artma ile doğru orantılıdır. Apendiküler (kalça, radius) ve aksiyel (lomber) iskelette görülen postmenopozal OP'ye benzemez. Erken RA'da daha fazladır.

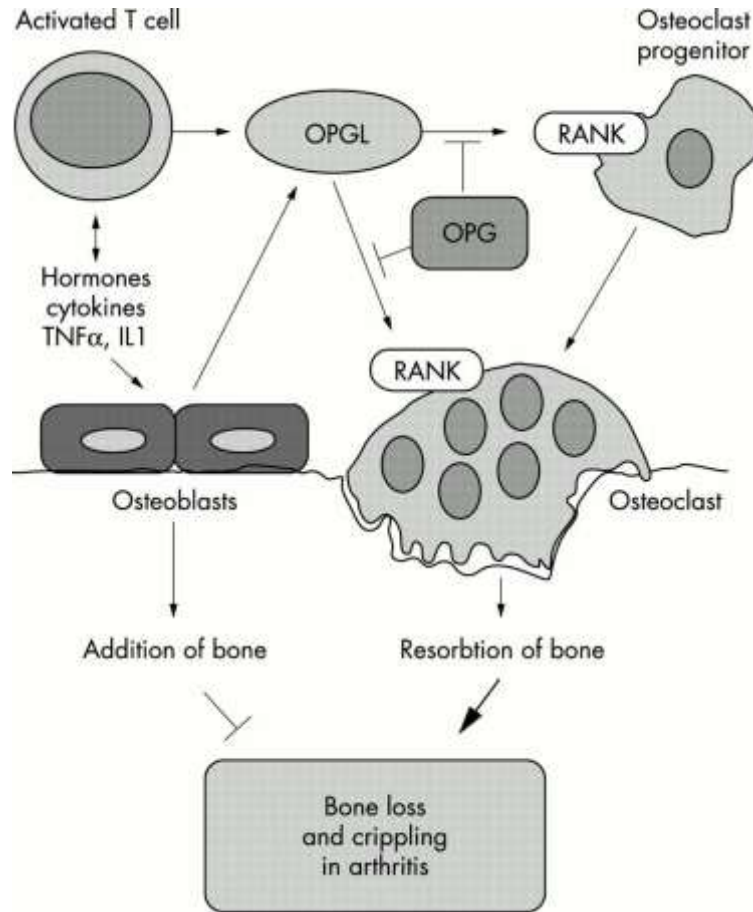
OCL aktivitesi ve serum CRP düzeyi arasında ilişki bulunmuştur.

Osteoklastik aktivitenin azaltılması inflamasyona bağlı kemik kaybında en önemli stratejidir (Joffe and Epstein 1991, Takayanagi et al. 2000, Tak et al. 2001, Romas and Gillespie 2006).

2.11.1. Osteoklastogenez ve Artritlik Kemik Destrüksiyonu

RANKL, osteoklastogenezisi indükleyen TNF familyasından bir sitokindir. Osteoprotegerin (OPG) kemik rezorpsiyonunun anahtar mediatörü olan RANKL'a bağlanarak bir tuzak reseptör gibi fonksiyon görür ve nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörüne (RANK) bağlanmasını engeller. Sonuç olarak OCL farklılaşması ve aktivasyonu inhibe olur ve RANKL kemik rezorpsiyonu oluşturamaz (Şekil 1) (Kurban ve Mehmetoğlu, 2007).

RANKL, iltihaplı eklemlerde sinoviyal hücreler tarafından eksprese edilir ve aktif T hücreleri tarafından salgılanır (Boyce and Xing, 2007). RANKL, RA'da sinoviyumda bulunmuştur, fakat sağlıklı sinoviyumda eksprese edilememiştir (Tak et al. 2001). Aktif RA'lı hastaların sinoviyal dokusundaki RANKL düzeyi remisyondaki RA'lı hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (Crotti et al. 2002). Kültürde sinoviyal fibroblast dışında monositlerin de RANKL ürettiği gösterilmiştir. RANKL; kalsitriol, PTH, TNF- α , glukokortikoidler, IL-1 ve IL-11, tiroid hormon, lipopolisakkarit, histamin, insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) ve çeşitli uyaranlara cevaben OBL ve stromal hücreler tarafından üretilmektedir (Troen, 2003). OPG sentezini, transforming growth faktör- α (TGF- α), TGF- β , IL-1 α , IL-18, kemik morfojenetik proteinleri ve 17 β -östradiol artırır. Glukokortikoidler, siklosporin A, PTH, PGE ve fibroblast büyüme faktörü-2 ise OPG sentezini inhibe ederler (Hofbauer 1999, Hofbauer et al. 2001, Brandstrom et al. 2001).



Şekil 1. RA'da RANK/RANKL/OPG nin kemik yıkımı ile ilişkisi (Holstead Jones, 2002)

RA'lı hastalarda serum RANKL düzeyi ile kemik yıkım markerleri arasında pozitif korelasyon, kalça KMY'si ile ters korelasyon bulunmuş (Guesens et al. 2006). İlginç olarak RA'lı hastalarda OPG ve RANKL serum düzeyi sağlıklı insanlardan yüksek bulunmasına rağmen OPG/RANKL oranı benzer bulunmuş (Guiliani et al. 2004, Oyajobi 2007). Anti TNF tedavinin kemik erozyonunu stimüle eden OPG/RANKL oranını normalleştirdiği bulunmuş (Lubberts et al. 2003, Catrina et al. 2006). Bu bulgulara dayalı olarak OPG'nin RA kemik yıkımına karşı terapötik ajan olarak kullanılabilceği önerilmiş (Kong et al. 1999). Başka bir çalışmada da adjuvan artritli ratların sinovyal dokusunda aktive T lenfositlerin RANKL üreterek RA'da kemik ve eklem destrüksiyonuna neden olduğu, rekombinant OPG verilmesiyle kemik yıkımını suprese ettiği gösterilmiştir (Gravallese et al. 2000).

OCL ve sinovyal fibroblastlardan üretilen, sistein proteaz ailesinin bir üyesi olan katepsin K ekstraselüler departman içine sekrete edilip Tip 1 ve Tip 2 kollajeni parçalayarak; OCL fonksiyonu ve kemik matriks protein bileşenlerinin bozulmasına yol açar. Bu yüzden katepsin K; OP, osteolitik kemik metastazı ve RA'da, kemik remodelling ve yıkımında rol oynar. IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler katepsin K salınımını sağlayarak, RA'nın iskelet komplikasyonları ve kemik yıkımında etkili rol oynarlar (Hou et al. 2001, Goto et al. 2003, Rieman et al. 2001).

OCL formasyonu, artrit modellerinde jukstaartiküler kemiği erken dönemde eritir. OCL'nin hayat süresi dolunca lokal OCL havuzu yeniden yapılı ve progresif kemik hasarı devam eder (DeGre et al. 1983, Osterman et al. 1997, Stahl et al. 2000).

İnflamasyonun sinovyumda toplanmış RANKL pozitif monosit OCL prekürsörü RA'da kemik erozyonunu yansıtır. Buradaki monositler kemik iliğinde miyeloid seriden gelir. Stromal hücrelerle karşılıklı etkileşimle moleküler sinyaller yollarlar. OCL diferansiasyonu için RANKL ve MCSF üretirler. Kemik yüzeyindeki pannusta stromal OCL üreten hücreler, fibroblasta benzeyen sinoviositlerdir.

Kemik kaybına yol açan inflamasyonda T hücrelerinin rolü ise şöyledir: T hücreleri, RANKL üretebildiği gibi OCL inhibitörleri olan interferon (IFN) ve IL-4 de üretebilirler. IFN- α üretimi osteoklastogenezde RANKL'ın otoregülasyonunu sağlar. Bu sebeple T hücrelerinin rolü çok karışıktır. Yani en çok salınan sitokinlerin etkisindedir. RANKL'a bağımlı osteoklastogenez için gereken TNF seviyesi arttığında RANKL çok üretildiği için T hücresi osteoklastogenezde rol oynamaz (Klein et al. 1977).

İnflamasyonun eklemde kantitatif olarak IL-6 ve IL-17 aracılığıyla fibroblast benzeri sinoviosit ve OBL tarafından membran RANKL üretilmesi, T hücresinden üretilen solubl RANKL'a zıt

çalışır (Horwood et al. 1999, Takayanagi et al. 2000, Tak et al. 2001, Takayanagi et al. 2002, Katagiri and Takahashi 2002).

TNF'nin birinci görevi kemik kaybıdır. Bu yüzden inflamasyonla destrüksiyon aynı anda yürümez. Diğer sitokinler devreye girer. TNF seviyesi, normale yakın azaldığında OCL üretimi suprese olur. TNF, IL-1, IL-6 farede eroziv artrit geliştirir. IL-1 reseptör antagonisti, IL-6 reseptör antagonisti yokluğunda farede deneysel artrit geliştirilmiştir. Fakat RA'da IL-1 reseptör antagonisti TNF antagonisti kadar etkili değildir (Takayanagi et al. 2000).

IL-1 OCL'nin hayatını sürdürmede etkili fakat diferansiasyonunda etkili değildir.

Şuanda bilinenlere göre destrüktif artrit için RANKL üretiminde TNF, IL-17, IL-1, IL-6'ya ihtiyaç vardır. MTX ile tedavi edilen hastalarda TNF stimülasyonu sürmektedir. Endojen IL-1 üretimini inhibe eder. Bu yüzden MTX ve TNF bloker kombine tedavisi daha faydalı bulunmuştur.

İn vitro çalışmalarda OCL sayısı azaldıkça RANKL antagonizmi ile sinovyal inflamasyon giderilmese bile kemik korunmuştur. Kartilaj hasarı RANK bağımlı osteoklastogenezden bağımsızdır (Takayanagi et al. 2000).

2.11.2. Osteoblast Hedefi

İnflamasyona bağlı kemik kaybında osteoblastın hedefi erozyon sahasında osteoklastın yaptığı işleri tersine çevirmektir (Takayanagi et al. 2000).

OBL'nin kaderi OCL'ye bağlıdır. Erozyon sahasında antiinflamatuvar tedaviyle birlikte OBL'nin çalışması hızlanır. Buradaki OCL aktivitesine bağlı olarak gelişen inflamatuvar sinovite cevap olarak gelmezler. Kemik kaybı tuzağı sonucu gelirler, ama etkileri kuvvetsizdir. TNF'in indüklediği kemik zararına ilave olarak OBL etkisi de suprese edilir (Van der Heijde and Jacobs 1998, Dilşen 2007).

PTH, sadece kemikte anabolik olarak çalışır. Östrojen eksikliğine bağlı OP'de aktiftir. OBL prezentasyonu ve dinamiğinde etkilidir. Osteoklastogenezde artan OPG'yi azaltır. Fakat aralıklı dozlarla alınır osteoblastogenezini stimüle eder. Pulsatil PTH, TNF bloker ya da MTX'le beraber kullanılabilir (Gilbert et al. 2002).

Özet olarak inflamatuvar sinovit kemik kaybına sebep olur. Burada primer rol oynayan OCL'dir. TNF blokerler inflamatuvar kemik kaybindan korunmada etkilidir. B hücre antikoru rituksimab ve T hücre kostimülasyon blokeri abatacept anti TNF rezistansında kullanılabilir. Osteoklastogenez aktivatörü RANKL blokeri denosumab sinoviti tamir etmez. Bu yüzden MTX'la beraber kullanılmalıdır (Joffe and Epstein, 1991).

2.11.3. Patogenezdeki Diğer Faktörler ve Yönetim

RA, sistemik ve artiküler birbirinden bağımsız komponentleri olan çok yönlü bir hastalıktır. Artiküler ve generalize OP'nin sebebi tam olarak belli değildir (Joffe and Epstein, 1991).

2.11.3.1. Lokalize osteoporoz

RA'nın en diyagnostik bulgusudur. Özetle immünogenetik yatkın bir zeminde antijen sunan hücreler tarafından ilgili bir antijenin sunumuyla RA tetiklenir. Antijen sunan hücreler (makrofaj, dendritik hücreler) T lenfositlerini aktive ederek selüler ve hümoral immün yanıtı başlatır. T ve B lenfosit, monosit, makrofaj başta olmak üzere sitokinler salarlar. Bu sitokinler IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α , IFN, TGF- β 'dir.

İmmün cevap sinovyal membranın perivasküler alanına lokalizedir. Burada anjiogenez ve sinovyal proliferasyon olur. Sinovyal sıvıya nötrofil akımı olur. Histolojik çalışmalar, RA'da jukstaartiküler bölgede OCL artmasıyla kemik döngüsünün arttığını gösterir. Etkilenen eklem çevresinde kemiğe makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu olur.

Aktif RA'lı hastalardan yapılan organ kültürlerinde sinovyal dokudan üretilen ortam, fare kalvariyasında rezorpsiyon oluşturmuştur. Bu rezorpsiyon bol miktarda PGE₂ üretiminden dolayıdır. RA sinovyumunda normal sinovyumuna göre on kat daha fazla PGE₂ üretilir. IL-1'in de in vitro çalışmalarda kemik rezorpsiyonu yaptığı gösterilmiştir. Sıçana ait makrofaj hücre serisinde oluşturulan nonlenfoid romatoid sinovyal hücrelerin IL-1 oluşturduğu gözlenir, IL-1, fosfolipaz A₂'nin aktivasyonuna sebep olur. PGE₂ gibi araşidonik asit metabolitleri üretilir. IL-1 reseptörleri pek çok hücre tiplerinde mevcuttur. IL-1 reseptörlerinin kemik hücresinde kemik remodeling kontrolünde rol oynadığı düşünülmektedir.

TNF- α , romatoid eklemden IL-1 üretimini artırır. RA'lı hastanın doku kültürlerinde TNF- α antikorlarının IL-1 üretiminin azalmasına yol açtığı görülmüştür.

INF, RA'lı hastaların % 40'nin sinovyal sıvı ve serumlarında yüksek bulunur. Fakat hastalık aktivitesiyle korele değildir. TNF- α , IFN, invitro çalışmalarda insan trabeküler osteoblastik hücre fonksiyon ve proliferasyonunda direkt etkilidir.

Aktif RA'lı hastaların sinovyal sıvılarında bol miktarda bulunan hücrelerden olan nötrofiller potent doku destrüksiyonu yaparlar. Nötrofil aktivasyonu da yıkıma sebep olur. Proteinaz, araşidonik asit metabolitleri ve reaktif oksidanlar üretilir. Mast hücreleri de aynı şekilde PGE₂ üretir.

Sonuç olarak sinovyumuna yakın olan inflamatuvar hücrelerde üretilen PGE₂, interlökinler, TNF- α , IFN, mast hücre yıkım ürünleri lokalize OP patogenezinde rol oynar (Joffe and Epstein, 1991).

2.11.3.2. Generalize osteoporoz

Uzun dönem komplikasyonlarından biridir. Kortikal ve trabeküler kemiği etkiler. Özellikle hastalığın ciddiyeti, süresi, immobilité, yaş, cinsiyet, menopoz durumu, steroid tedavisi OP gelişiminde önemlidir (Joffe and Epstein, 1991).

2.11.3.2.1. Generalize osteoporoz sebepleri

2.11.3.2.1.1. Hastalık şiddet ve süresi

Kontrollere göre tedavi edilmemiş RA'da femur boynunda her yıl %1-1,9 kayıp gelişir (Joffe and Epstein, 1991).

2.11.3.2.1.2. Kortikosteroid kullanımı

Steroid, kadın ve erkekte lüteinizan hormon serbestleyici hormon (LHRH) cevabı olan lüteinizan hormon (LH) salınımını baskılar, erkekte testisten salgılanan testosteron, folikül stimulan hormon (FSH) ve LH'yı baskılar. FSH'nın indüklediği östrojeni bloke eder. Kemik turnoverini artırır (Tak et al. 2001).

Steroid, 1,25-OH-D vitamini emilimini azaltarak, intestinal kalsiyum emilimini azaltır.

Steroidin kemiğe direkt etkisi de vardır. Kemiğe makrofaj bağlanıp, degradatif işleyişi başlatır. Fizyolojik dozlardaki steroid osteoblast metabolizmasını ve osteoblastın parathormon seviyesini artırır. Osteoklastik aktiviteyi azaltır (Joffe and Epstein, 1991).

Steroid tedavisi ile kalsiyum ve fosfatın renal ekskresyonu artar. Sekonder hiperparatiroidizm oluşur. Bu durum tiazid ve 1,25-OH-D vit ile düzeltilebilir (Suzuki et al. 1983).

Yüksek dozlarda, 1,25-OH-D'nin reseptöre yapışmasını ve siklik adenzin mono fosfat (AMP) seviyesinin artmasını sağlar. IGF-1 seviyesini azaltıp, IGF-1 reseptör konsantrasyonunu artırır. Kemik formasyonunu suprese eder.

İnsanda ilk önce trabeküler kemikte kayıp gelişir. Trabeküler osteoklastik rezorpsiyon alanı genişler. Osteoklast sayısı artmaz. Steroid alan RA'luların % 40'ında OP gelişir. Bu nedenle hangi hastada OP gelişme eğiliminin daha yüksek olduğunu önceden tahmin etmek zordur (Robinson et al. 1975, Klein et al. 1977, Suzuki et al. 1983).

RA şiddeti, menopoz durumu, steroid dozajı doğru takip edilmelidir. Kesitsel çalışmalara göre steroidin uzun dönem etkisi kemik kaybı olduğu için, steroid süresi ve kümülatif dozu önemli görülmektedir.

2.11.3.2.1.3. NSAİİ kullanımı

RA'da inflamasyonu suprese eder, fakat eklem hastalığı sırasında kemik destrüksiyonu bakımından etkisi bilinmemektedir. PGE₂ inhibisyonu yaptığı için teorik bilgiye göre faydalı olduğu düşünülmektedir (Joffe and Epstein, 1991). Artriti olan sıçanlardaki lokalize kemik

kaybı deneysel olarak NSAİİ ile düzeltilebilmiştir. Fakat randomize kontrollü çalışmalarda gösterilememiştir (Robinson et al. 1975).

2.11.3.2.1.4. Metotreksat kullanımı

Akut lösemisi olan yüksek doz metotreksat kullanan çocuklarda ağırlı stres fraktürleri ve OP gözlenmiştir. Sıçanlarda yapılan bir deneyde MTX kullanımıyla kemik formasyonunun % 60 azaldığı gösterilmiştir (Joffe and Epstein, 1991).

2.11.3.2.1.5. Seks hormon durumu

Östrojen eksikliği sonucu; OBL ve RANKL üretimi artmakta ayrıca OBL'nin RANKL üretimi ve aktivitesini azaltan OPG üretimi de azalarak OP patogenezinde rol alırlar (Kurban ve Mehmetoğlu, 2007). Bu, RA'lı pre ve postmenopozal kadınlarda KMY farkının doğmasına sebep olur (Joffe and Epstein, 1991).

Steroid almayan postmenopozal RA hastalarında, sağlıklı postmenopozal kadınlara göre serum fosfor ve ALP aktiviteleri artmıştır. Üriner hidroksiprolin ve mukopolisakkarid ekskresyonu artmaktadır. Bu da postmenopozal RA'lı kadınlarda, kemikte metabolik aktivitenin arttığını gösterir.

Sonuç olarak postmenopozal RA'lı kadın, kemik kaybı açısından risk altındadır. Fakat düşük doz steroid bu prosesi aktive etmez.

2.11.3.2.1.6. Uzun süreli immobilizasyon

Hiperkalsüriye sebep olur. Yapılan bir çalışmada 27 gün yatakta kalmanın lomber kemik mineralizasyonunda ciddi düşme yaptığı, bunun da dört aylık mobilizasyondan sonra geri kazanılabildiği gözlenmiştir.

OP gelişme mekanizmasının paratiroid, 1,25-OH-D vitamin aksının suprese olup, renal fosfor eşliğinin yükselip, fraksiyone kalsiyum atılımının artması olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak fiziksel aktivitenin kadın ve erkek RA'lı hastalarda olumlu etki edeceği söylenebilir (Joffe and Epstein, 1991).

2.11.3.2.1.7. Yükselmiş sistemik sitokinler

Yükselmiş serum TNF- α , IFN, IL-2, ve IL-6'lı aktif RA hastalarında generalize OP geliştiği spekülasyonu mevcuttur. Bulgulara göre periferik kan lenfositlerinde yüksek IL-2 seviyelerine sahip aktif RA ile inaktif RA hastaları karşılaştırıldığında, IL-1 üreten monositlerin arttığı böylece yeniden yapılanmanın artıp, OP geliştiği görülmektedir (Joffe and Epstein, 1991).

2.12. RA'YA BAĞLI OP'DE RİSK DEĞERLENDİRİMİ

OP, RA'da major morbidite nedenlerinden biri olarak bilinir. Beş yıllık takiplerde RA'lı kadın hastalarda üçte bire varan oranlarda kırık gözlenmiştir (Michel et al. 1991). Diğer bireylerle karşılaştırıldığında RA hastalarında kalça kırığı ihtimali 2 kat, kırığa bağlı vertebra deformitesi gözlenme ihtimali de 4 kat artmıştır (Cooper et al. 1995, Baskan et al. 2007). Önceleri RA hastalarının OP tedavisine alınma kararı primer olarak DEXA'daki KMY ve T-skor ölçümlerine göre yapılmaktaydı (National Osteoporosis Foundation, 1999) (Tablo 3).

Tablo 3. DSÖ'ye göre OP tanı kriterleri

Normal: Genç erişkine göre KMY'nin en fazla 1 standart sapma (SS) altında olması

Osteopeni: Genç erişkine göre KMY'nin -1 SS ile -2,5 SS arasında olması

Osteoporoz: Genç erişkine göre KMY'nin -2,5 SS'nin altında olması

Yerleşmiş osteoporoz: Genç erişkine göre KMY'nin -2,5 SS'nin altında olması ve bir veya daha fazla kırık bulunması

Son çalışmalar, özellikle DSÖ'nün FRAX'ı 2008'de kullanıma sokmasıyla kırık risk değerlendirmesi yapılmasının önemini vurgulamaktalar. FRAX hastaların 10 yıllık tahmini kırık riskini öngören internet tabanlı bir hesaplama aracıdır (Kanis et al. 2005).

Country: Turkey Name/ID: About the risk factors

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
Select BMD

Clear Calculate

Şekil 2. FRAX hesaplama aracı (<https://www.shef.ac.uk/FRAX>) (Erişim tarihi: 26.07.2015)

FRAX, 9 klinik risk faktörü ve opsiyonel olarak femur boyun KMY'sini de hesaba katarak 10 yıllık her iki kalça kırığı ve major osteoporotik tahmini kırık risklerini hesaplar. FRAX anketinde sorgulanan parametreler; yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, geçirilmiş kırık, ebeveynlerde kalça kırığı, sigara kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit hastası olma, sekonder osteoporoz varlığı ve alkol tüketimidir.

Kırık risk hesaplamasındaki yetersizlikler ACR Expert Advisory Panel'i risk sınıfları oluşturmaya yönlendirmiştir. Tedavi önerileri için kolaylık sağlaması amacıyla major osteoporotik 10 yıllık tahmini kırık riski %10'dan az olanlar düşük, %10-20 arası olanlar orta, %20'den fazla olanlar yüksek risk olarak tanımlanmıştır (Grossman et al. 2010).

Son yayınlanan National Osteoporosis Foundation (NOF) rehberleri FRAX'ı da dahil ederek, aşağıdaki kriterlerden birinin karşılanması durumunda OP tedavisi başlanmasını önermektedir:

- 1) geçirilmiş kalça ya da vertebra kırığı;
- 2) femur boyun, total kalça ya da omurgada T-skorun ≤ -2.5 olması;
- 3) $-1.0 < T\text{-skor} < -2.5$ ve FRAX'a göre 10 yıllık tahmini kalça kırık riskinin $\geq \%3$ olması;
- 4) $-1.0 < T\text{-skor} < -2.5$ ve FRAX'a göre 10 yıllık tahmini major kırık riskinin $\geq \%20$ olması (Dawson-Hughes et al. 2008). NOF rehberine göre osteopenik olmasına rağmen kırık riski yüksek olan hastalara da tedavi başlanması önerilmektedir.

RA'lı hastalarda tedavide kullanılan glukokortikoidler de OP'nin diğer bir nedenidir. Glikokortikoid kullanımının ilk 3 ayında KMY'de hızlı bir düşüş başlar, 6.ayda pik yapar ve devam eden kullanımda daha yavaş ve istikrarlı bir düşüş olur. Günlük 2.5-7.5 mg dozunda prednisolon ve eşdeğerlerinin vertebral ve nonvertebral kırıklarda risk artışı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Bu risk glikokortikoidlerin günlük dozundan ziyade kümülatif dozu ile daha güçlü bir ilişkiye sahiptir.

Glukokortikoidle indüklenen OP'nin önlenmesi ve tedavisi için ACR 2010 önerilerinde, postmenopozal kadın ve 50 yaş üzeri erkek hastalar FRAX'a göre değerlendirilerek 10 yıllık major osteoporotik kırık riski $\leq \%10$ olanlar düşük risk, %10-20 arasında olanlar orta risk, $\geq \%20$ olanlar ya da T-skoru ≤ -2.5 olanlar ya da frajilite kırığı öyküsü olanlar da yüksek risk olarak sınıflanmıştır. Tedavi planları da bu risk sınıflarına göre yapılarak önerilerde bulunulmuştur. Korunma ve tedavi önerilenler şu şekilde sıralanabilir:

- FRAX'a göre kırık riski düşük olan ve $\geq 7,5\text{mg/gün}$ glikokortikoid kullanan postmenopozal kadın ve 50 yaş üstü erkekler,
- FRAX'a göre kırık riski orta olan ve herhangi bir dozda glikokortikoid kullanan postmenopozal kadın ve 50 yaş üstü erkekler,

- FRAX'a göre kırık riski yüksek olan ve herhangi bir dozda glikokortikoid kullanan postmenopozal kadın ve 50 yaş üstü erkekler,
- Frajilite kırığı öyküsü olan ve 1-3 ay süreyle ≥ 5 mg/gün dozunda glikokortikoid kullanan gebelik potansiyeli olmayan premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkekler,
- Frajilite kırığı öyküsü olan ve ≥ 3 ay süreyle $\geq 7,5$ mg/gün dozunda glikokortikoid kullanan gebelik potansiyeli olan premenopozal kadınlar. (Grossman et al. 2010)

Bu yeni tedavi rehberleri ışığında RA hastalarının FRAX'a göre kırık risklerinin hesaplanarak tedavilerinin planlanması uygun olacaktır.

2.13. RA'YA BAĞLI OP'DE TEDAVİ

2.13.1. Farmakolojik Tedavi

2.13.1.1. Kalsiyum ve D vitamini

Kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu OP tedavisinin temelini oluşturur. Kalsiyum emilimi ve atılımını, kan ile kemik arasındaki kalsiyum dengesini sağlayan D vitamini ve PTH'dır. Yapılan çalışmalarda kalsiyum desteği ile özellikle kortikal kemik kayıp hızında azalma ve kemik yoğunluğunda artış bildirilmiştir. D vitamini kemikte mineralizasyonu ve hücre farklılaşmasını stimüle eder. PTH gibi bir taraftan kemik rezorpsiyonunu artırırken, bir taraftan da OBL maturasyonuna katkıda bulunur. 50 yaş üstü kadın ve erkeklerde, tüm tedavi stratejilerinde en az 1000 mg kalsiyum ve 600 IU D vitamini önerilmektedir Kalsiyumun daha iyi emilmesini sağlamak için bir seferde 500 mg'dan yüksek doz alınmaması, en sık kullanılan iki formu olan kalsiyum karbonatın gıdalarla ve kalsiyum sitratın aç karnına alınması önerilir. D vitamini barsaktan kalsiyum emilimi için gereklidir (Kutsal 2003, Hatemi ve Tüzün 2005, Zhu and Prince 2012, Hernlund et al. 2013).

2.13.1.2. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, vertebra, kalça ve vertebra dışı kırık riskini azaltmak için etkinliği kanıtlanmış ilk basamak ilaçlardır. Kemiğin inorganik bileşenlerine bağlanarak OCL'yi hedef alırlar, OCL apoptozunu tetikleyerek kemik döngüsünü ve rezorpsiyonunu azaltırlar (McClung et al. 2013).

2.13.1.3. Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM'ler)

SERM'ler, hedef dokuya göre östrojen reseptör agonist ya da antagonist aktivite gösteren hormonal olmayan ajanlardır. SERM'ler, bisfosfonatları tolere edemeyen ya da bifosfonatları kullanmak istemeyen, yüksek kırık riski olan kadınlar için uygundur. Özellikle bifosfonatların

uzun süreli kullanımı konusunda güvenliği nedeniyle endişe eden daha genç postmenopozal kadın hastalarda tercih edilir (Hadji, 2012).

2.13.1.4. Kalsitonin

Kalsitonin tiroid parafoliküler C hücrelerinden salgılanan polipeptid bir hormondur. Kalsitoninin temel etkisi osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe etmektir. Kanseri riskinde minimal risk artışı yapması nedeniyle 2012’de piyasadan çekilmiştir (Binkley et al. 2012, Overman et al. 2013).

2.13.1.5. Parathormon

Günümüzde alternatif OP tedavisi yaklaşımı aralıklı PTH verilmesidir. PTH tedavisinin yol açtığı kemik anabolizması PTH’nın osteoblastogenezi ve OBL ömrünü uzatması ile açıklanır. Teriparatid yüksek kırık riski olan veya daha önceki osteoporoz tedavilerine yanıt vermemiş/bunları tolere edemeyen idiyoPATİK/hipogonadal osteoporozlu erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda tedavi için onay almıştır. Teriparatid günde 20 µg dozunda subkutan enjeksiyon olarak kullanılmaktadır (Baron and Hesse, 2012).

2.13.1.6. Stronsiyum ranelat

Çift etki mekanizmasına sahiptir, kemik yıkımını baskımlarken aynı zamanda kemik yapımını da uyarır. Kalsiyuma duyarlı reseptörleri stimüle ederek preosteoblastların osteoblasta farklılaşmasını artırır, OBL’den OPG sentezini arttırarak OCL inhibisyonu yapar. Stronsiyum ranelat, 2 gr/gün dozda akşam yemeğinden sonra tek doz olarak kullanılır. Kalsiyum ile birlikte kullanılmamalı, araya en az iki saat süre koyulmalıdır (Sindel, 2013).

2.13.1.7. Denosumab

Denosumab, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun başlıca arabulucu bir sitokin olan RANKL’a karşı insan kaynaklı monoklonal IgG2 antikoru olup, 6 ayda bir SC uygulanır. OCL öncü hücrelerinin farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder. Osteoporotik kırık riski yüksek ve daha önce diğer tedavilere yanıt vermemiş olan postmenopozal kadınlarda ve erkeklerde kullanımı onaylanmıştır. Bifosfonatlarla karşılaştırıldığında kemik mineraline bağlanmaması, etkisinin geridönüşümlü olması, yılda iki enjeksiyonla tedavi uyumunun iyi olması ve böbrekten elimine olmaması avantajlarıdır. Renal bozuklukta hipokalsemi riski gözönünde bulundurulmalıdır (Seeman et al. 2010, Diab and Watts 2013)

2.13.2. Egzersiz

OP’de egzersiz, spor ve fiziksel aktivitenin, kemik kütlesini arttırarak kırığı önlediği, kas gücünü, dayanıklılığını ve koordinasyonunu arttırarak düşmeyi önlediği, eklem fleksibilite ve stabilitesini arttırdığı, postürü koruyarak deformiteleri engellediği, kardiyopulmoner

dayanıklılığı arttırarak genel performansını yükselttiği ve emosyonel stabiliteyi sağlayarak kişinin kendine güvenini arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (Kutsal, 2001).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya 01.10.2014 ile 01.05.2015 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji polikliniğine başvuran, ACR 2010 RA kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden hastalar alındı.

Kesitsel olarak planlanan çalışmada 40-90 yaş aralığındaki 95 RA'lı hasta çalışmaya alındı. Yatalak durumda olan hastalar, ek romatolojik hastalığı olanlar, malignitesi olan hastalar, metabolik kemik hastalığı olanlar, bilateral kalça artroplastisi yapılanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların demografik bilgileri ve hastalık öyküleri sorgulandı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hastalık süresi, menopoz durumu, ek hastalıkları, DMARD kullanımı, kortikosteroid kullanım dozu ve süresi, OP medikal tedavisi kullanımı not edildi. FRAX anketi sorgulandı. FRAX anketinde sorgulanan parametreler; yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, geçirilmiş kırık, ebeveynlerde kalça kırığı, sigara kullanımı, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit varlığı, sekonder osteoporoz varlığı ve alkol tüketimiydi. Femur boyun KMY değeri de kayıt edilerek FRAX hesaplama aracı ile 10 yıllık tahmini major kırık riski ve kalça kırık riski belirlendi.

Hastaların demografik özellikleri kayıt edildikten sonra ACR 1991 revize kriterlerine göre fonksiyonel durumları belirlendi. Bu sınıflama Steinbrocker'in fonksiyonel durum evrelemesi olarak da isimlendirilmektedir. Hastaların kendine bakım aktivitelerini, iş ve sosyal faaliyetlerini kısaca günlük yaşam aktivitelerini yapmada çevreye bağımlılığını göstermektedir. Hastanın yeterliliğine göre 1-4 arası evrelendirilir (Hochberg et al, 1992).

Yaşam kalitesi ölçümü için RA'lı hastalarda kullanılan Health assessment questionnaire (HAQ) ve kısa form-36 (SF-36) kullanıldı. HAQ 20 sorudan oluşmuş olup, sekiz aktiviteyi sorgular. Bunlar giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama ve günlük işleri içermektedir. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir (Küçükdeveci ve ark, 2004). SF-36 yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, likert tipi ölçüm yapılan, bir kendini değerlendirme ölçeği olup; 8 boyutun ölçümünü sağlayan 36 maddeden oluşmaktadır (fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, mental sağlık, enerji/ vitalite, ağrı ve sağlığın genel

algılaması). Her bir boyut için ilgili madde puanları verilen yanıtlara göre kodlanır; toplam puan 0 olması en kötü, 100 olması en iyi yaşam kalitesi düzeyini gösterir.

Hastalara polikliniğimizde yapılan serolojik ve biyokimyasal testlerin (ESH, CRP, RF, CCP, ALP, Kemik Spesifik ALP, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum, PTH, 25-OH-D vit) verileri kaydedildi.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde DAS28 skoru hesaplamaları internet tabanlı bir tip yazılım ile yapılmıştır. Hesaplama DAS28-CRP kullanılmıştır. Elde edilen değer,

- 2,6 ve altında ise hastanın remisyonda olduğu;
- 2,6-3,2 arasında ise düşük hastalık aktivitesi,
- 3,2-5,1 arasında ise orta hastalık aktivitesi,
- 5,1'in üzerinde ise yüksek hastalık aktivitesinde olduğu kabul edilmiştir (NICE technology appraisal guidance 130, 2007).

Çalışmada hastaların KMY değerleri, T, Z skorları lomber omurga ve sağ femurdan DEXA Hologic explorer-S/N 90763 cihazı ile ölçüldü. L1-4, sağ femur boyun, trokanter, wards ve total KMY değerleri, T, Z skorları kaydedildi. DEXA radyoizotop olarak X ışınlarını kullanan bir ölçüm tekniği olup, OP değerlendirilmesinde klinikte altın standart olarak kabul edilmektedir. Omurgada standart olarak L1-L4 arası vertebralar seçilir. Femurda ise femur boynu, trokanter majus, intertrokanterik alan ve wards üçgeni ayrı ayrı değerlendirilir. KMY'yi g/cm^2 olarak ölçer. Tanımlamada kullanılan T skoru; kemik kütlelerinin genç erişkin referans popülasyonunun ortalama doruk kemik kütleleri ile kıyaslanmasıyla ortaya çıkan standart sapma, Z skoru ise hastanın kemik kütlelerinin yaş ve cinse göre referans değer ile kıyaslanması ile ortaya çıkan standart sapmadır (Sinaki 2000, Kanis et al. 2000). Kemik mineral durumu normal ($T\text{-skor} > -1$ SS), osteopenik ($-1 \geq T\text{-skor} \geq -2.5$ SS), osteoporotik ($T\text{-skor} < -2.5$ SS) olarak sınıflanmıştır.

Bu çalışma Sakarya Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 yazılımı kullanıldı. Kantitatif değişkenler ortalama, standart sapma ve aralıklar verilerek hesaplandı. Gruplar arası farklılıkların hesaplanmasında one-way ANOVA testi kullanıldı. Klinik ve laboratuvar bulgular arasında korelasyon hesaplamak için Pearson korelasyon analizi ve gerektiğinde çoklu lineer regresyon analizi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel anlamlılık seviyesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya polikliniğimize başvuran RA tanılı 95 hasta alındı. Hastaların % 92,6 (n=88)'sı kadın, % 7,3 (n=7)'ü erkekti. Yaş aralığı 41 ile 82 arasında değişmekte olup ortalama $59,8 \pm 9,6$ yıl idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama olarak $29,0 \pm 4,8$ kg/m² idi. Premenopozal dönemdeki kadınların sayısı 11, postmenopozal kadınların sayısı 77 idi.

Hasta grubunda eğitim durumu incelendiğinde % 90,5'inin (n=86) ilköğretim almamış veya ilköğretim düzeyinde eğitim aldığı, % 9,5'inin (n=9) ortaöğretim ve yükseköğretim mezunu olduğu saptanmıştır.

Hastaların 79'u (% 83,2) evli, 2'si (% 2,1) bekar, ve 14'ü (% 14,7) dul idi.

Hastaların 44'ünde hipertansiyon, 20'sinde diyabet, 9'unda iskemik kalp hastalığı, 2'sinde kalp yetersizliği, 8'inde tiroid fonksiyon bozukluğu bilinen komorbid hastalıklar olarak görülmektedir.

DAS28-CRP hesaplamasına göre hastaların % 50,5'i remisyonda, % 18,9'u düşük hastalık aktivitesinde, % 25,3'ü orta hastalık aktivitesinde, % 5,3'ü de yüksek hastalık aktivitesindeydi.

Steinbrocker'in fonksiyonel durum evrelemesine göre 62 hasta evre 1, 22 hasta evre 2, 9 hasta evre 3, 2 hasta ise evre 4 tanımına uymaktaydı.

Hastaların klinik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların klinik özellikleri	
Yaş (yıl), ort ± SS	59,83 ± 9,62
Cinsiyet (K/E)	88/7
VKİ (kg/m ²), ort ± SS	29,07 ± 4,89
Hastalık süresi (yıl), ort ± SS	10,61 ± 9,83
DAS28-CRP, ort ± SS	2,87 ± 1,19
Hassas eklem, ort ± SS	3,24 ± 4,55
Şiş eklem, ort ± SS	0,43 ± 0,32
HAQ skor, ort ± SS	11,89 ± 10,94
SF-36 total skor, ort ± SS	61,64 ± 17,13

Kullandığı ilaçlara bakıldığında 19 kişinin MTX, 7 kişinin Leflunomid, 14 kişinin hidroklorokin, 4 kişinin sülfasalazin, 1 kişinin sadece biyolojik ajan, 7 kişinin biyolojik ajan ve DMARD kombinasyonu, 33 kişinin DMARD kombinasyon tedavisi almakta olduğu belirlenmiştir. Yirmi beş kişinin DMARD tedavisi ile beraber kortikosteroid almakta olduğu görülmüştür.

FRAX anketine göre 24 hastanın (% 25,3) erişkin yaşta geçirilmiş kırığı bulunmaktaydı, bunların 11'i vertebra, 4'ü kalça, 3'ü el bileği, 2'si metatars, 2'si ön kol, 1'i humerus, 1'i de kaburga kırığıydı. Yine FRAX anketinde steroid kullanımı sorgusunda, şimdiki oral glukokortikoid kullanımı ya da 3 aydan fazla 5 mg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) kullanmış olma risk faktörü olarak kabul edildi. Sekonder OP sorgusunda ise tip 1 diyabet, osteogenezis imperfekta, uzun süreli tedavi edilmemiş hipertiroidi, hipogonadizm, erken menopoz (<45 yaş), kronik malnütrisyon, malabsorbsiyon ve kronik karaciğer hastalığı varlığı risk faktörü olarak kabul edildi. Çalışmamızda 10 yıllık tahmini ortalama major kırık riski $13,78 \pm 9,11$, kalça kırık riski $4,76 \pm 6,88$ şeklinde bulunmuştur. Çalışmamızda major osteoporotik kırık riski açısından hastaların % 49,4'ü düşük, % 33,8'i orta, % 16,8'i yüksek risk sınıfına giriyordu. Steroid kullananlar içinden postmenopozal kadın ve 50 yaş üzeri erkek hastaları oluşturan 75 kişi, glukokortikoidle indüklenen OP önlenmesi ve tedavisi için ACR 2010 önerilerine göre sınıflandığında 31 hasta (% 41,33) düşük riskli, 31 hasta (% 41,33) orta riskli ve 13 hasta da (% 17,33) yüksek riskli bulunmuştur. 50 yaş üzeri erkek hastalar 6 kişiydi ve hepsi de düşük risk grubundaydı.

FRAX anketi verileri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. FRAX anketi parametreleri	
Geçirilmiş kırık, %	25,3
Vertebra, %	11,6
Kalça, %	4,2
Diğer, %	9,5
Ebeveynlerde kalça kırığı, %	3,2
Sigara kullanımı, %	13,7
Steroid kullanımı, %	89,5
Sekonder osteoporoz, %	15,8
Alkol kullanımı, %	0
Major kırık riski ≥ 20 , % (n)	15,7 (15)
Kalça kırık riski ≥ 3 , % (n)	40 (38)

Hastaların % 44,21 (n=42)'si osteopenik, % 34,73 (n=33)'ü osteoporotikti. Osteopenik hastaların 3'ü premenopozal kadın, 34'ü postmenopozal kadın, 5'i de erkekti. Osteoporotik

hastalar ise 4'ü premenopozal, 29'u postmenopozal olmak üzere sadece kadınlardan oluşuyordu. Hastaların 34'ü OP tedavisi veya profilaksisi amaçlı hiç medikal tedavi almazken, 21'i sadece D vitamini, 26'sı kalsiyum - D vitamini kombinasyonu, 3'ü sadece bifosfonat, 3'ü D vitamini ve bifosfonat, 8'i ise kalsiyum - D vitamini ve bifosfonat tedavilerini almaktaydı.

Osteopenik olan hastalar içinde FRAX'a göre tedaviye aday olan, yüksek risk sınıfına giren yani 10 yıllık tahmini kalça kırık riski \geq %3 olan hasta sayısı 23; major kırık riski \geq %20 olan hasta sayısı ise 7'ydı. Bu osteopenik fakat kırık riski yüksek olan hasta grubundan 8'i hiçbir medikal tedavi almazken, 6'sı sadece D vitamini, 4'ü kalsiyum - D vitamini kombinasyonu, 2'si sadece bifosfonat, 2'si D vitamini ve bifosfonat, 4'ü ise kalsiyum - D vitamini ve bifosfonat tedavilerini almaktaydı. Osteoporotik olup bifosfonat tedavisi almayan hastaların 8'inde vertebra, 3'ünde kalça kırığı öyküsü bulunmaktaydı.

Hastaların DEXA verileri Tablo 6'te verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların DEXA verileri	ort \pm SS
KMY L1-4	0,834 \pm 0,156
KMY femur boyun	0,701 \pm 0,119
KMY femur wards	0,558 \pm 0,159
KMY femur trokanter	0,612 \pm 0,120
KMY femur total	0,814 \pm 0,142
T-skor L1-4	-1,8 \pm 1,2
T-skor femur boyun	-1,4 \pm 0,9
T-skor femur wards	-1,6 \pm 1,2
T-skor femur trokanter	-1,0 \pm 1,0
T-skor femur total	-1,1 \pm 1,1
Z-skor L1-4	-0,5 \pm 1,2
Z-skor femur boyun	-0,1 \pm 0,9
Z-skor femur wards	0,1 \pm 1,2
Z-skor femur trokanter	-0,2 \pm 1,1
Z-skor femur total	-0,1 \pm 1,2

Yaş ile FRAX'a göre 10 yıllık tahmini major kırık ve kalça kırık riskleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ($r=0,371$, $p<0,001$; $r=0,305$, $p=0,003$). Yaş ile femur boyun ve femur wards KMY'leri arasında da anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ($r=-0,293$, $p=0,006$; $r=-0,418$, $p<0,001$).

Kadın ve erkek hastalar major kırık ve kalça kırık riskleri açısından karşılaştırıldığında; major kırık riski kadın hastalarda anlamlı olarak daha yüksekken, kalça kırık riski açısından aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,031$; $p=0,227$)

Premenopozal ve postmenopozal hastaların major kırık ve kalça kırık riskleri açısından aralarında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$). Yine premenopozal ve postmenopozal hastalar, L1-4, femur boyun, femur wards, femur trokanter ve femur total KMY'leri açısından karşılaştırıldığında da aralarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$)

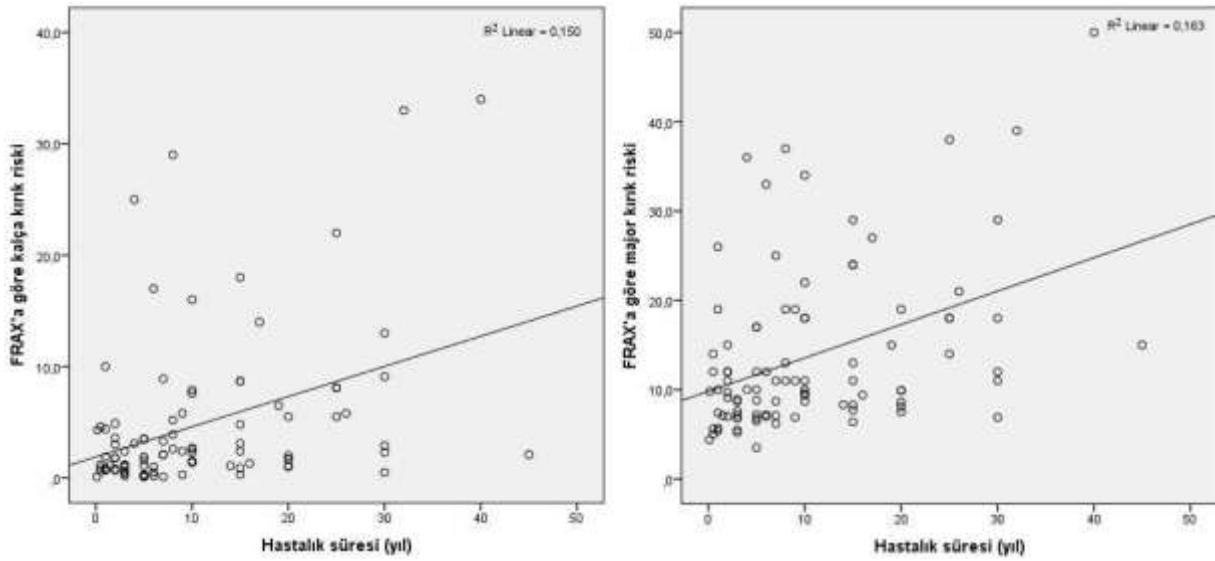
VKİ ile L1-4, femur boyun, femur wards, femur trochanter, femur total KMY'leri arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,325$, $p=0,003$; $r=0,319$, $p=0,003$; $r=0,330$, $p=0,002$; $r=0,404$, $p<0,001$; $r=0,489$, $p<0,001$).

Geçirilmiş kırık ile femur boyun ve femur wards KMY'leri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=-0,235$, $p=0,031$; $r=-0,285$, $p=0,009$).

Ebeveynde geçirilmiş kalça kırığı ile sadece femur total KMY'leri arasındaki negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=-0,289$, $p=0,008$).

DAS28-CRP skoru ile lomber vertebra, femur KMY'leri, major ve kalça kırık riskleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı ($p>0,05$).

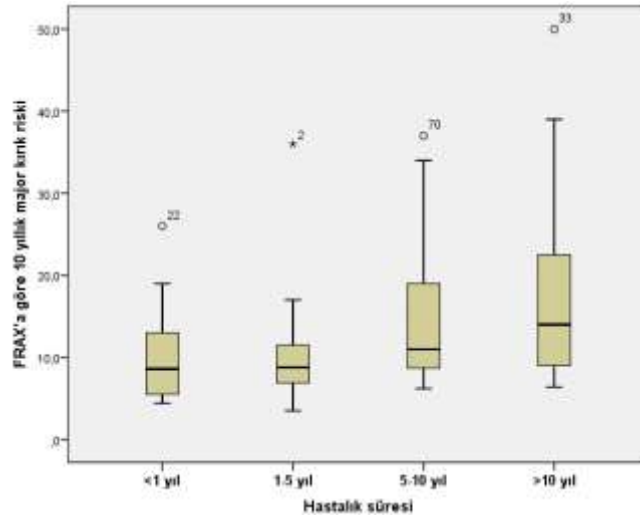
Hastalık süresi ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0,403$, $p<0,001$; $r=0,387$, $p<0,001$). (Şekil 3)



Şekil 3. Hastalık süresi ile kırık risklerinin ilişkisi

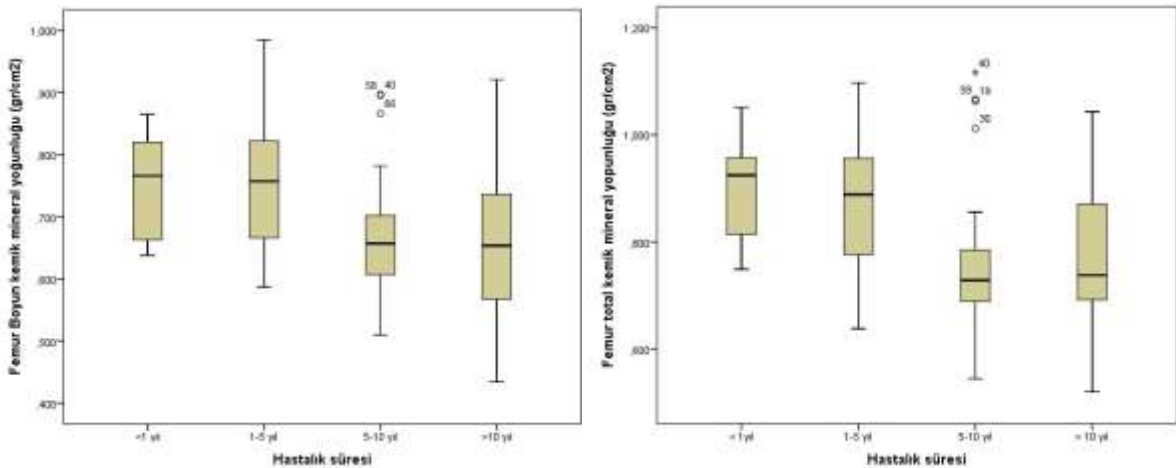
Hastalık süreleri 1 yıldan az, 1-5 yıl aralığında, 5-10 yıl aralığında ve 10 yıldan fazla olarak gruplara ayrıldığında bu gruplar arasındaki major kırık riski farkını daha ayrıntılı görmekteyiz (Şekil 4) Hastalık süresi 5 yıl ve daha az olanlarda major kırık riski ortalama olarak 10'un

altında iken, 5 yıl ve üzeri hastalarda ise major kırık risk ortalaması 10'un üzerine, 10 yıl ve üzeri hastalarda da 15'in üzerine çıkmaktaydı.



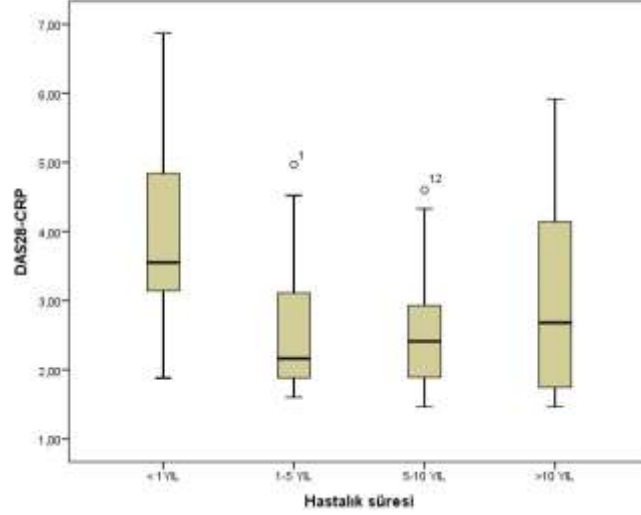
Şekil 4. Hastalık süresi grupları ile major kırık riski ilişkisi

Hastalık süresi ile femur boyun, femur trokanter ve femur total KMY arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=-0,315$, $p=0,003$; $r=-0,270$, $p=0,014$; $r=-0,291$, $p=0,007$). Hastalık süresi ile L1-4 ve femur wards KMY arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Hastalık süresi grupları arasında femur boyun ve femur total KMY açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,011$, $p<0,001$) (Şekil 5).



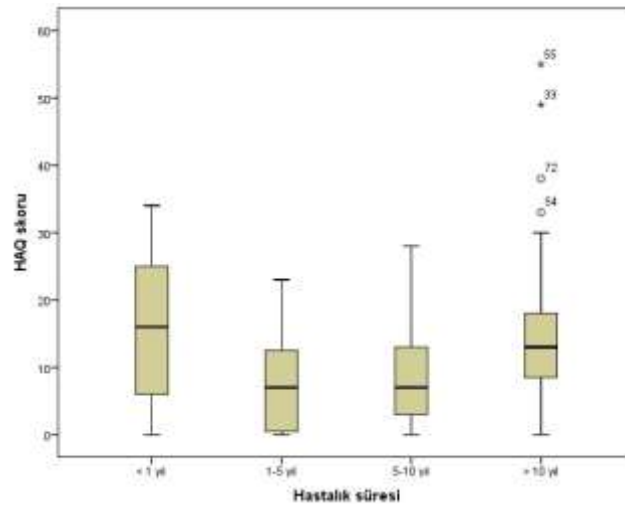
Şekil 5. Hastalık süresi grupları ile femur KMY'lerinin ilişkisi

Hastalık süresi grupları arasında DAS28-CRP açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,032$). (Şekil 6) Bu fark hastalık süresi 1 yıldan az ve 1-5 yıl aralığında olan gruplar arasında en belirgin şekilde izlendi.



Şekil 6. Hastalık süresi grupları ile DAS28-CRP skorlarının ilişkisi

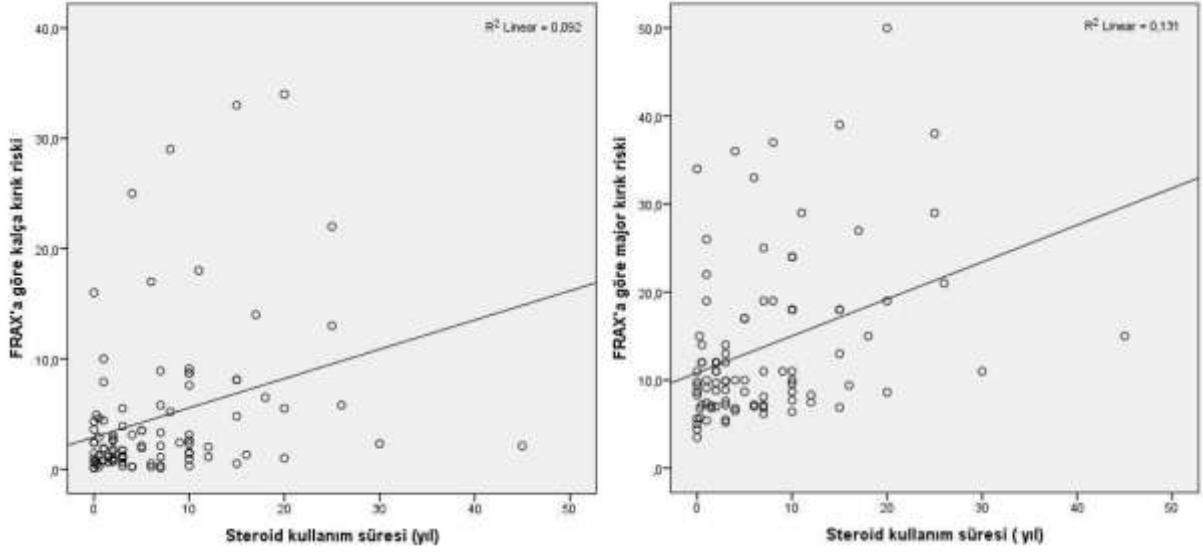
Benzer şekilde, hastalık süresi grupları arasında HAQ skorları açısından da anlamlı fark saptandı ($p=0,064$). (Şekil 7)



Şekil 7. Hastalık süresi grupları ile HAQ skorlarının ilişkisi

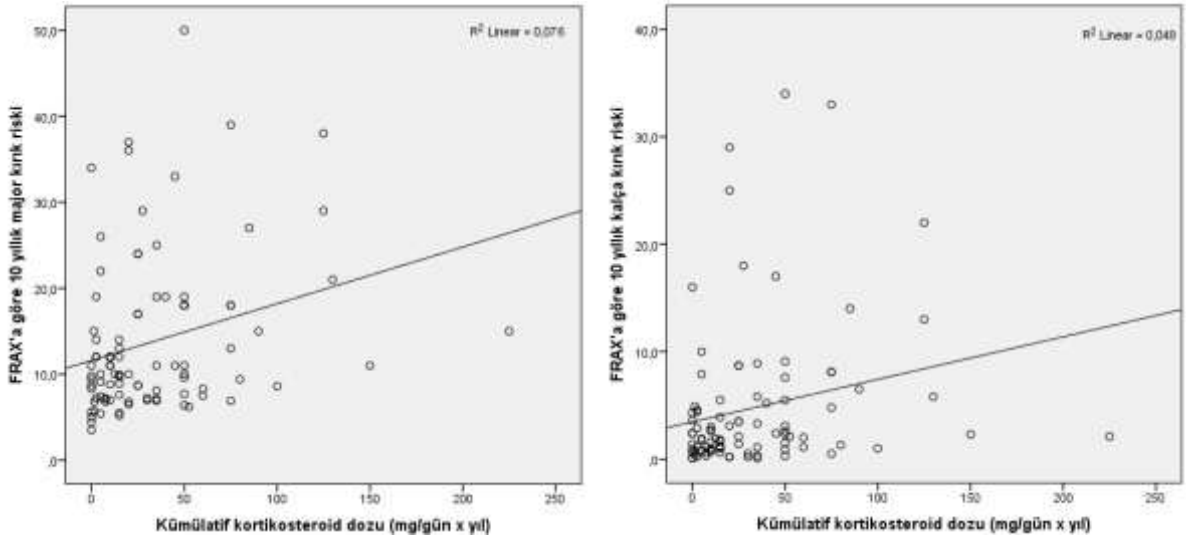
Steroid kullanım süresi ile femur boyun KMY'leri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=-0,253$, $p=0,019$). Steroid kullanım süresi ile major kırık ve kalça kırık

riskleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu ($r=0,361$, $p<0,001$; $r=0,303$, $p=0,003$). (Şekil 8)



Şekil 8. Steroid kullanım süresi ile kırık risklerinin ilişkisi

Kümülatif steroid dozu ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0,276$, $p=0,007$; $r=0,220$, $p=0,032$) (Şekil 9).

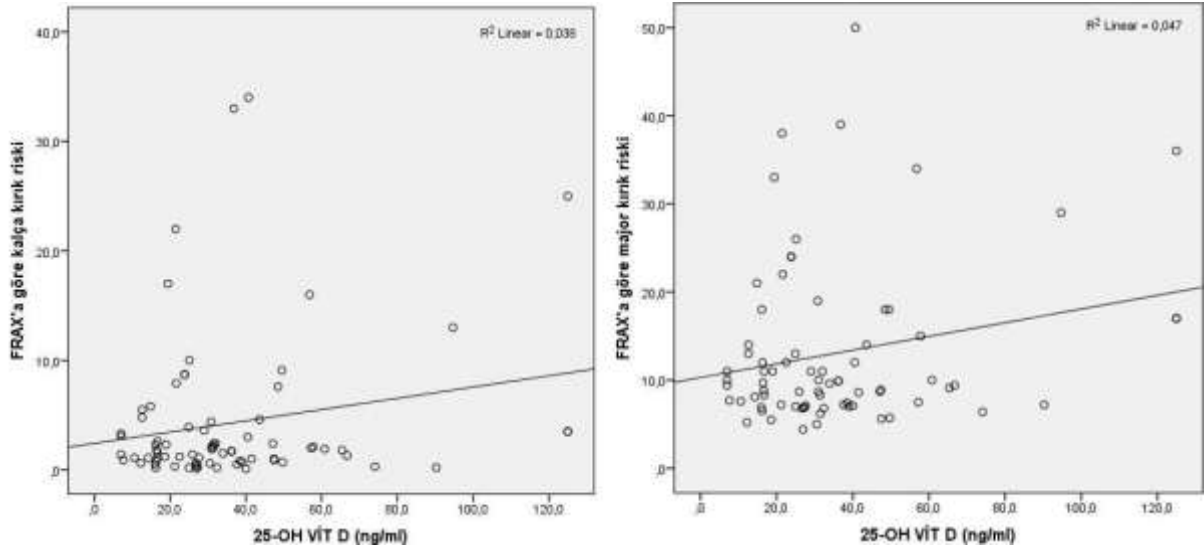


Şekil 9. Kümülatif steroid dozu ile kırık risklerinin ilişkisi

Kümülatif steroid dozu ile vücut ağırlığı arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0,220$, $p=0,032$). Küümülatif steroid dozu ile hastaların fonksiyonel durumları arasında anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=0,258$, $p=0,012$). Fakat küümülatif steroid dozu ile L1-4, femur boyun, femur wards, femur trokanter ve femur total KMY'leri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Küümülatif steroid dozu ile sadece femur boyun KMY'leri arasındaki negatif korelasyon anlamlılığa yakındı ($r=-0,200$, $p=0,066$).

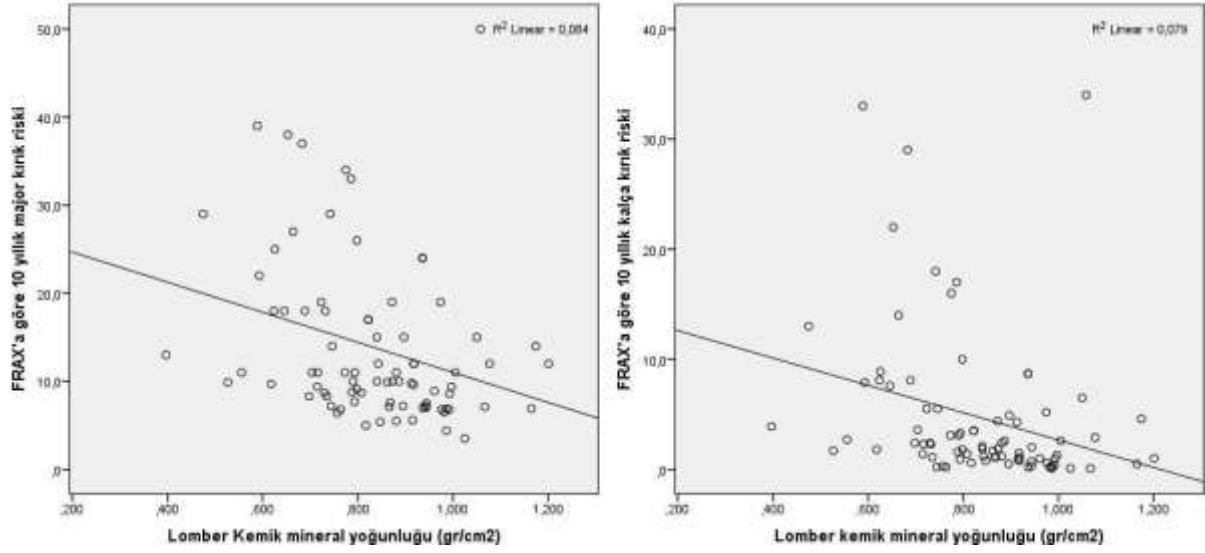
Hastaların fonksiyonel durumları ile femur wards ve femur trokanter KMY'leri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu ($r=-0,304$, $p=0,006$; $r=-0,236$, $p=0,033$). Hastaların fonksiyonel durumları ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında da anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ($r=0,275$, $p=0,007$; $r=0,277$, $p=0,007$).

Hastaların 25-OH D vitamini düzeyleri ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın değerler elde edildi ($r=0,216$, $p=0,063$; $r=0,194$, $p=0,096$). (Şekil 10) Diğer laboratuvar parametreleri ile kırık riskleri arasında ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların 25-OH D vitamini düzeyleri ile KMY değerleri de korele değildi. ($p>0,05$).



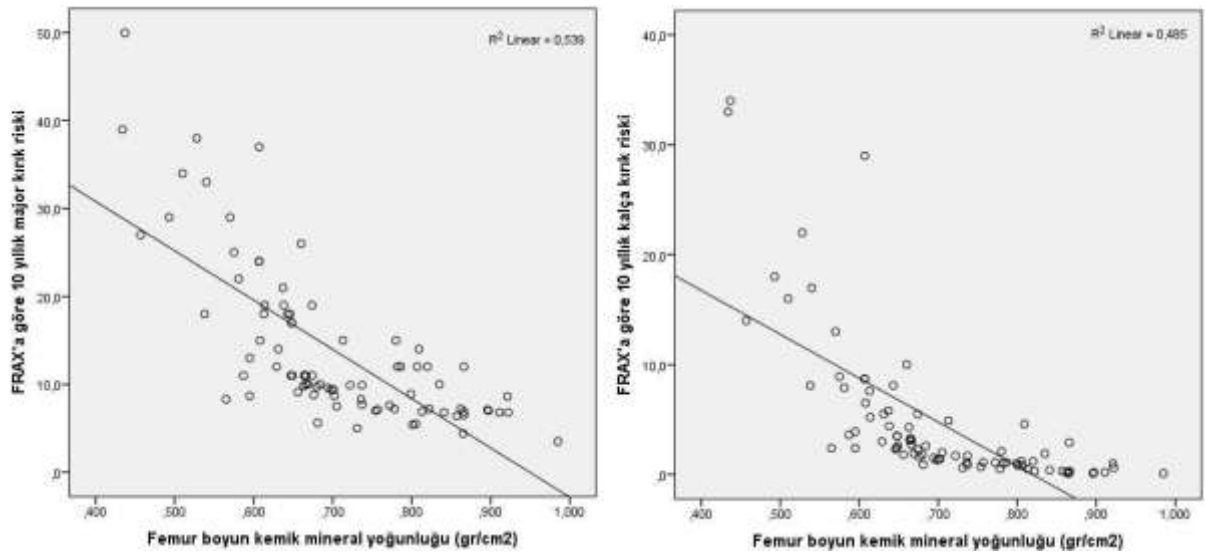
Şekil 10. 25-OH D vitamini ile kırık risklerinin ilişkisi

Hastaların DEXA ile ölçülen tüm KMY'leri kırık riskleri ile istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı korele idi. İlk olarak L1-4 KMY'leri ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasındaki anlamlı negatif korelasyonu Şekil 11'de görmekteyiz ($r=-0,290$, $p=0,008$; $r=-0,280$, $p=0,010$).



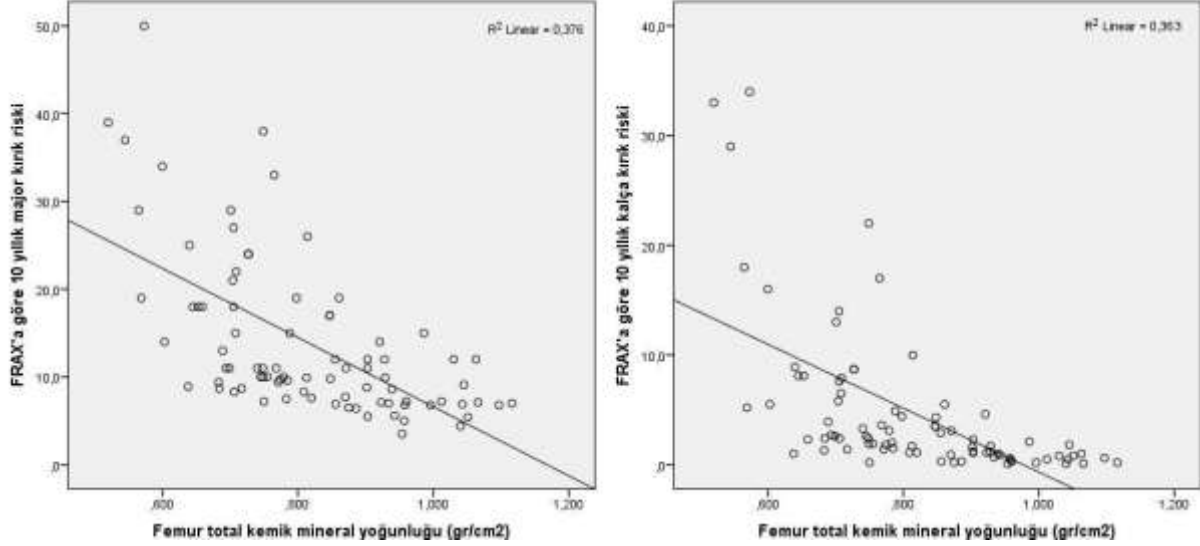
Şekil 11. Lomber KMY'ler ile kırık risklerinin ilişkisi

Femur boyun KMY'leri ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasındaki negatif korelasyonu Şekil 12'de görmekteyiz ($r=-0,734$, $p<0,001$; $r=-0,696$, $p<0,001$). Hastaların femur wards KMY'leri ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ($r=-0,634$, $p<0,001$; $r=-0,579$, $p<0,001$). Hastaların femur trokanter KMY'leri ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon saptandı ($r=-0,553$, $p<0,001$; $r=-0,483$, $p<0,001$).



Şekil 12. Femur boyun KMY'leri ile kırık risklerinin ilişkisi

Femur total KMY'leri ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı olan negatif korelasyonu Şekil 13'te görmekteyiz ($r=-0,613$, $p<0,001$; $r=-0,603$, $p<0,001$).



Şekil 13. Femur total KMY'leri ile kırık risklerinin ilişkisi

Hastaların femur boyun T-skorları ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu ($r=-0,717$, $p<0,001$; $r=-0,694$, $p<0,001$). Hastaların femur wards T-skorları ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ($r=-0,641$, $p<0,001$; $r=-0,609$, $p<0,001$). Hastaların femur trochanter T-skorları ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ($r=-0,548$, $p<0,001$; $r=-0,512$, $p<0,001$). Hastaların femur total T-skorları ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu ($r=-0,562$, $p<0,001$; $r=-0,560$, $p<0,001$). Fakat L1-4 T-skorları ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Benzer durum hastaların DEXA Z-skorlarında da görüldü. L1-4 Z-skorları ile kırık riskleri korele değil iken ($p>0,05$), diğer bütün femur Z-skorları ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korele idi. Femur Z-skorları ile major kırık riski arasındaki korelasyonlar sırasıyla; boyun ($r=-0,587$, $p<0,001$), wards ($r=-0,589$, $p<0,001$), trokanter ($r=-0,408$, $p<0,001$) ve total ($r=-0,439$, $p<0,001$) şeklinde idi. Femur Z-skorları ile kalça kırık riski arasındaki korelasyonlar sırasıyla; boyun ($r=-0,624$, $p<0,001$), wards ($r=-0,627$, $p<0,001$), trokanter ($r=-0,427$, $p<0,001$) ve total ($r=-0,481$, $p<0,001$) şeklinde idi.

Hastalar RF ve CCP pozitif, RF pozitif - CCP negatif, RF negatif - CCP pozitif, RF ve CCP negatif olmak üzere dört gruba ayrılarak da analiz edildi.

Sigara içen hastalarda CCP pozitifliğine anlamlı olarak daha fazla rastlanıldı ($p=0.034$).

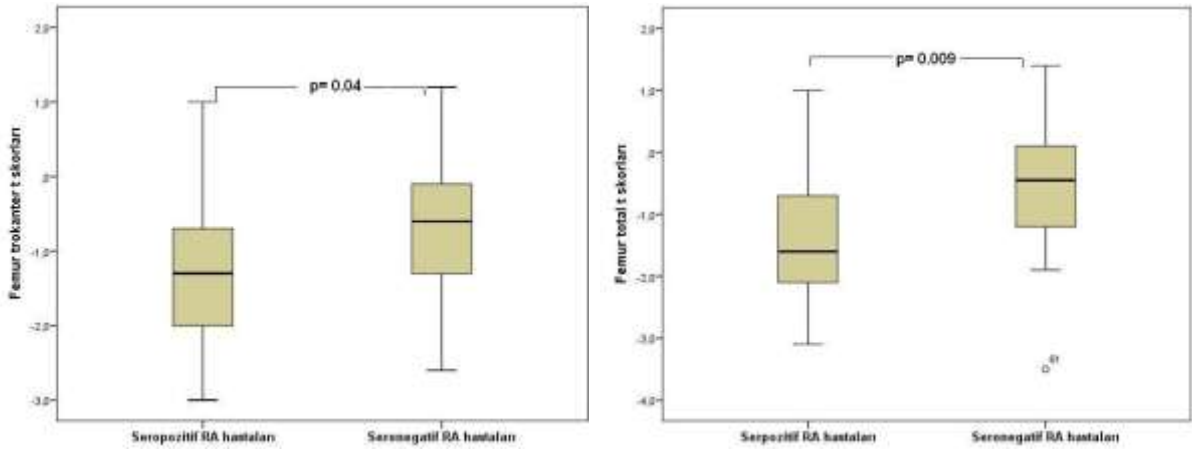
RF pozitif hastalarda daha fazla steroid kullanıldığı saptandı ($p=0.021$).

Tek başına RF pozitif veya tek başına CCP pozitif olan hastalarda hassas eklem sayıları daha fazlaydı ($p<0.001$, $p=0.002$).

RF veya CCP pozitifliği bulunan hastaların DAS28-CRP skorları da daha yüksekti. ($p<0.001$, $p<0.001$)

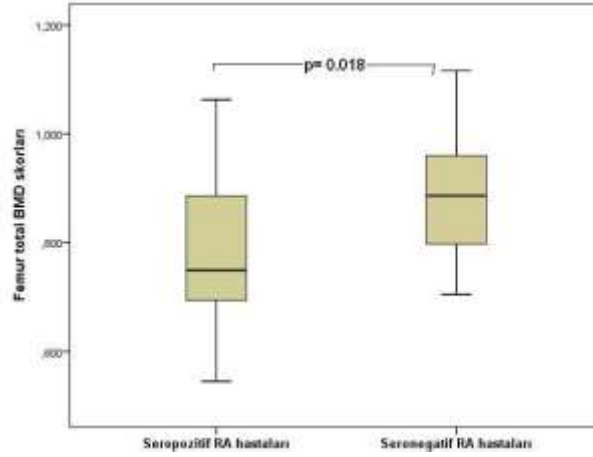
Kırık riskleri açısından gruplarda kendi içinde de toplam karşılaştırmada da herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Seropozitif (RF ve/veya CCP pozitif) ve seronegatif (RF ve CCP negatif) hasta grupları T-skorlar açısından karşılaştırıldığında femur trokanter ve femur total T-skorları seropozitiflerde anlamlı düşük saptandı ($p=0,040$; $p=0,009$) (Şekil 14).



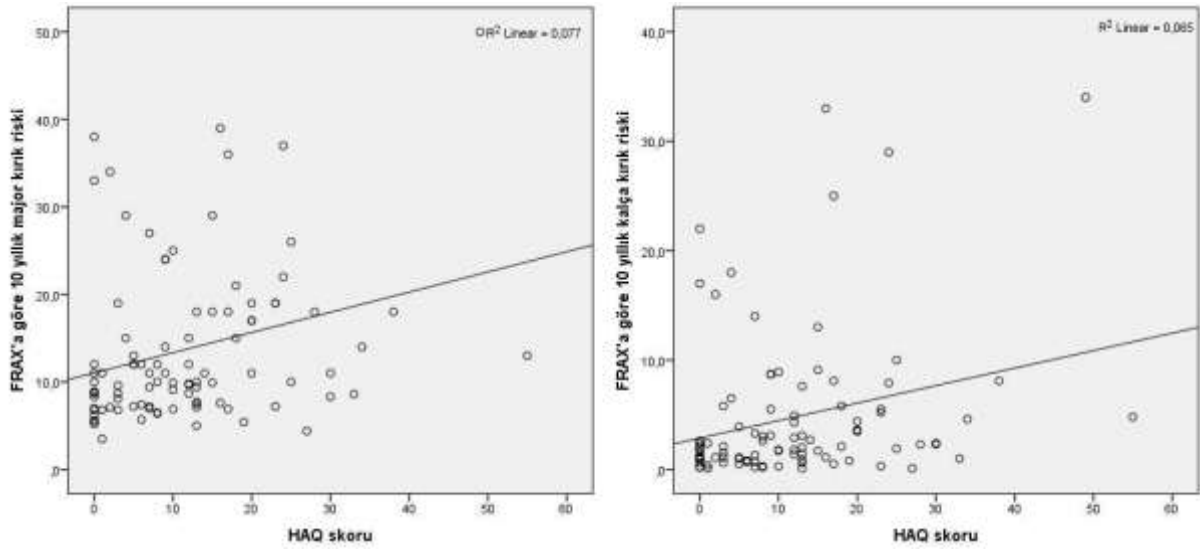
Şekil 14. Seropozitivite ile femur T-skorları ilişkisi

Yine seropozitif ve seronegatif hasta grupları KMY'ler açısından karşılaştırıldığında sadece femur total KMY'leri seropozitiflerde anlamlı düşük saptandı ($p=0,018$) (Şekil 15).



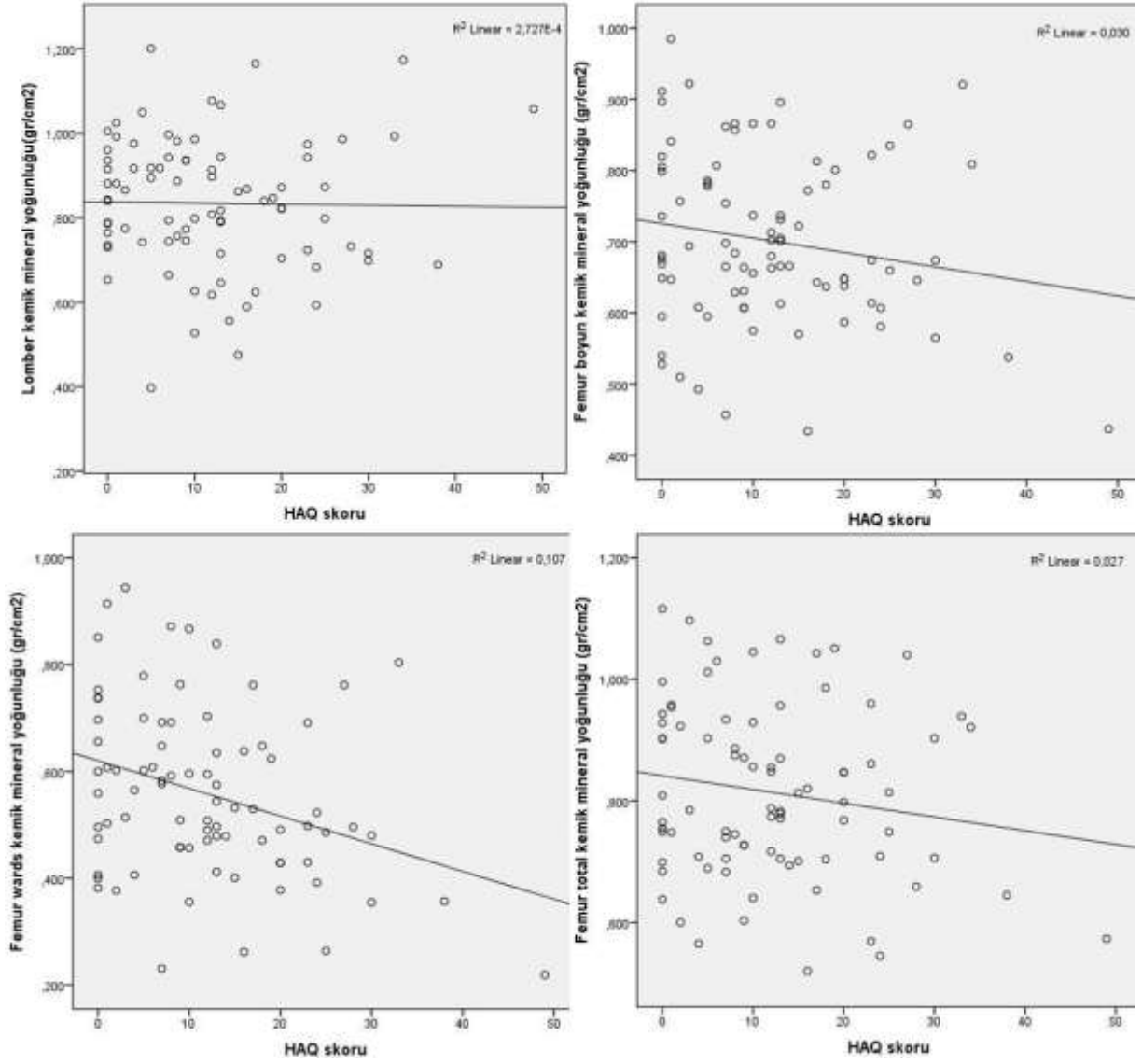
Şekil 15. Seropozitivite ile femur KMY ilişkisi

Hastaların HAQ skorları ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi ($r=0,277$, $p=0,007$; $r=0,254$, $p=0,013$) (Şekil 16).



Şekil 16. HAQ skorları ile kırık risklerinin ilişkisi

Hastaların HAQ skorları ile KMY'lerin ilişkilerine bakacak olursak sadece femur wards KMY'leri ile arasında anlamlı bir negatif korelasyon vardı ($r=-0,327$, $p=0,003$). L1-4, femur boyun, femur total KMY'leri ile istatistiksel olarak anlamlı korele değildi ($r=-0,017$, $p=0,882$; $r=-0,174$, $p=0,112$; $r=-0,163$, $p=0,139$) (Şekil 17).



Şekil 17. HAQ skorları ile KMY'lerin ilişkisi

RA'lı hastalarda femoral KMY; yaş, geçirilmiş kırık, ebeveynde geçirilmiş kalça kırığı, hastalık süresi, steroid kullanım süresi ve seropozitivite (RF ve/veya CCP pozitif) ile negatif yönde, VKİ ile pozitif yönde ilişkili bulundu.

RA'lı hastalarda lomber vertebral KMY sadece VKİ ile pozitif yönde ilişkili bulundu.

RA'lı hastalarda 10 yıllık tahmini major kırık riski; yaş, kadın cinsiyet, hastalık süresi, steroid kullanım süresi, kümülatif steroid dozu, fonksiyonel durum ve HAQ skoru ile pozitif yönde, lomber vertebral ve femoral KMY'ler ile negatif yönde ilişkili bulundu.

RA'lı hastalarda 10 yıllık tahmini kalça kırık riski; yaş, hastalık süresi, steroid kullanım süresi, kümülatif steroid dozu, fonksiyonel durum ve HAQ skoru ile pozitif yönde, lomber vertebral ve femoral KMY'ler ile negatif yönde ilişkili bulundu.

Tek değişkenli analizle FRAX'a göre 10 yıllık tahmini major kırık riski ve kalça kırık riski ile anlamlı korele olduğu bulunan değişkenler arasında hangisinin daha iyi bir prediktif faktör olduğunu saptamak için çoklu lineer regresyon analizi yapıldı. Bağımlı değişken major kırık riski, bağımsız değişkenler ise sırasıyla hastaların fonksiyonel evreleri, kümülatif steroid dozları ve hastalık süreleriydi. Aralarında en anlamlı prediktif faktör olarak hastalık süresi bulundu ($R^2c=0.187$, $F=6.978$, $p<0,001$). Bağımlı değişken olarak kalça kırık riski, bağımsız değişkenler olarak da sırasıyla hastaların fonksiyonel evreleri, kümülatif steroid dozları ve hastalık süreleri alındığında da aralarında en anlamlı prediktif faktör olarak yine hastalık süresi bulundu ($R^2c=0.187$, $F=6.967$, $p<0,001$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

RA'lı hastalarda, lokalize ve generalize osteoporoz sık görülmektedir. Kemik kaybının nedenleri arasında eklemdeki inflamasyon, hastalık aktivitesi, mobilitede azalma ve hastalık tedavisinde kullanılan steroid gibi ilaçlar sayılabilir (Laan et al, 1992).

RA'lı hastalarda kemik kaybı, yapısal eklem erozyonuyla birlikte artmış fraktür riskiyle sonuçlanmaktadır (Shiozawa and Kuroki, 1994).

Türkiye'de sağlıklı bireylerle yapılan bir çalışmada, 50 yaş üzerindeki kadınların % 14,6'sında, erkeklerin ise % 3,5'inde yaşamlarının geri kalan sürelerinde osteoporozla bağlı kalça kırığı görülmektedir (Tuzun et al, 2012a) Kemik kütledeki 1 SS değerindeki azalma, vertebra dışı kırıklarda % 50-100 artışa neden olmaktadır (Rizzoli and Bonjour, 1999). KMY'nin her % 10 azalışında kırık riski 2 kat artar (Rodan and Rodan, 1995).

FRACTURK çalışması sonucunda 50 yaş üstü Türk kadınlarının yaklaşık her 7'sinden 1'inde hayatının geri kalanında kalça kırığı görüleceği kanısına varılmıştır. Erkeklerde kalça kırık olasılığı ise kadınların yarısı kadar olmasına rağmen yine de Türk erkeklerinde kalça kırığı yaygındır denebilir (Tuzun et al, 2012a). Yine Türkiye'de sağlıklı popülasyonda yapılan bir çalışmada, geçirilmiş fragilite kırığı sıklığının 50'li yaşlardaki kadınlarda % 7 iken, 90'lı yaşlardakilerde % 31 olduğu bulunmuş. Türk popülasyonunda 50 yaş ve üzeri kadınların, geçirilmiş fragilite kırığı olup tedavi gerektirenler yaklaşık % 8,6'lık, geçirilmiş kırık olmamasına rağmen tedavi gerektirenler ise % 13,6'lık bir kısmını oluşturur. Buna karşın 50 yaş ve üzeri erkeklerde ise tedavi alması gereken sadece % 3,1'lik bir kesimdir (Tuzun et al, 2012b).

RA her ne kadar, OP için kuvvetli bir risk faktörü olsa da dünya genelinde OP prevalansı % 15-35 aralığında değişim göstermektedir (Sinigaglia et al, 2000). Çalışmamızda OP prevalansı % 34,73 (n=33) olup literatür ile uyumludur.

RA'lı hastalarda da CRP, ESH ve hastalık aktivitesinin yüksek olarak devam etmesi, kadında 50 yaş, erkekte 60 yaş üstünde olmak, HAQ > 1,25 olması kırık riski açısından önemlidir (Lems and Dijkmans, 1998).

Şimdiye kadar birçok çalışma FRAX'ın kırık risk değerlendirmesinde ve tedavi gerektiren yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanışlı olduğunu belirtmiştir. Ayrıca FRAX'ın

inflatuar artrit hastaları için kullanımı da birçok çalışma ile desteklenmiştir (Lee et al, 2014).

Bu çalışmada femur boyun ve femur wards bölgelerindeki KMY yaş ile negatif korele bulundu. FRAX'a göre 10 yıllık tahmini major kırık ve kalça kırık riskleri ile yaş arasında da pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. İlerleyen yaşa bağlı olarak, kemik kaybının arttığı bilinmektedir (Kvien et al. 2000, Forsland et al. 2003). Önceki çalışmalarda femur boyun ve lomber bölge KMY ile yaş arasında negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir (Sambrook et al. 1987, Madsen et al. 2002). Paker ve arkadaşlarının (2007) yaptığı çalışma sonucunda da yaş ile lomber ve femur KMY değerleri arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Haugeberg ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmada ilerleyen yaş ile beraber total kalça KMY değerinde anlamlı bir düşüş olduğu ve femur boyundaki kemik kaybı belirleyicilerinden birinin de yaş olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışma sonuçları bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Forslind ve ark. nın (2003) yaptıkları çalışmada RA'lı erkek hastalarda L1, L2-4, femur boynu, wards üçgeni ve trokanterde KMY kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunurken, kadınlarda sadece L1 KMY'sindeki düşme anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda major kırık riski kadınlarda anlamlı olarak daha yüksekken, kalça kırık riski açısından aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. Kanis ve arkadaşlarının (2008) genel popülasyonda yapmış olduğu çalışmada hem major hem de kalça kırık riski kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş.

Çalışmamızda kontrol grubu olmaması nedeniyle premenopozal ve postmenopozal hasta grupları kendi aralarında karşılaştırılmış olup, kırık riskleri ve KMY'ler açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki RA'lı hastalardaki kemik kaybı ile ilgili olarak önceki çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Sambrook ve arkadaşlarının (1987) yaptığı çalışmada premenopozal RA'lı kadın hastalarda lomber bölge ve femur boyunda KMY'de kontrollere göre anlamlı azalma görülürken, postmenopozal gruplar arasında kemik yoğunluğu açısından fark olmadığı görülmüştür. İngiltere'de hastalık süresi ortalama 5 yıl olan 104 RA'lı hastada yapılan bir çalışmada premenopozal dönemdeki kadın hastaların femur boynu KMY değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş, ancak postmenopozal dönemdeki kadın ve erkek hastaların her üç ölçüm bölgesinde de kemik kaybında anlamlı bir fark gösterilememiştir (Shenstone et al, 1994).

Bizim çalışmamızda L1-4, femur boyun, femur wards, femur trokanter ve femur total KMY'leri ile VKİ arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur. Önceki çalışmalarda da kemik kaybıyla vücut ağırlığı arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Kvien et al.

2000, Haugeberg et al. 2000, Forsland et al. 2003, di Munno et al. 2004). Sinigaglia ve ark. nın (2000) yaptığı çalışmada spinal ve femoral kemik kaybı ile vücut ağırlığı arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sambrook ve ark. nın (1987) çalışmasında da bizim çalışmamızla benzer olarak femur boyun KMY değerleri ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda geçirilmiş kırık ile femur boyun ve femur wards KMY'leri arasında negatif bir ilişki saptandı. Benzer şekilde Mohammad ve ark. nın (2014) 603 RA hastasını inceleyen çalışmasında vertebral kırık varlığı ve şiddetinin lomber vertebral ve femoral T-skorları ile anlamlı olarak korele olduğu bulunmuştur. Ayrıca hastalık süresi ve hastalık aktivitesinin vertebral kırık için bağımsız risk faktörü oldukları da saptanmıştır. RA hastalarında yapılan başka bir çalışmada osteoporotik kırıkların RA'dan en çok etkilenen eklemlerin komşuluğundaki kemiklerde değil de daha çok vertebra, kalça ve Colles kırığı şeklinde gözlemlendiği tespit edilmiştir (Sharon et al, 2014). Yine RA hastalarıyla Kore'de yapılan Lee ve arkadaşlarının (2014) kırık riski çalışmasında geçirilmiş kırık en fazla vertebrada gözlenmiştir. Yoon ve ark. nın (2010) çalışmasında da geçirilmiş kırık olarak ilk sırada vertebra, ikinci sırada da kalça kırıkları izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da sıklık açısından sırasıyla vertebra, kalça, el bileği, metatars, ön kol, humerus ve kaburga bölgelerinde kırıklar mevcuttu.

Brennan ve ark. nın (2014) 35 yaş üzeri RA'lı ve sağlıklı kontrollerle yaptığı bir çalışmada vertebra kırık riski RA'lı hastalarda 2 kat artmışken, kalça kırık riski ise sağlıklı kontrollerden düşük olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada DAS28-CRP skoru ile lomber vertebra ve femur KMY'leri, major ve kalça kırık riskleri arasında anlamlı korelasyon bulunamamıştır. Hastalık aktivitesi ile kemik yoğunluğu arasındaki ilişki ile ilgili olarak literatürde çelişkili sonuçlar vardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesiyle kemik kaybı arasında ilişki bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ileri sürülmüştür (Gürsoy ve Adam, 2000). Gough ve arkadaşlarının (1994) yaptığı çalışmada DAS ile lomber bölgedeki kemik kaybı ilişkili bulunmuştur. Inaba ve arkadaşlarının (2003) yaptığı bir çalışmada trabeküler ultra distal radius KMY ve kalkaneusun kemikte ultrason geçirgenliği hastalık aktivitesine bağlı olarak anlamlı azalma göstermiştir.

Bu çalışmada hastalık süresi ile major kırık riski ve kalça kırık risk arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur. Hastalık süresi 5 yıl ve daha az olanlarda major kırık riski ortalama olarak 10'un altında (düşük risk) iken, 5 yıl ve üzeri hastalarda ise major kırık risk ortalaması 10'un üzerine (orta risk), 10 yıl ve üzeri hastalarda da 15'in üzerine (orta ve

yüksek risk) çıkmaktaydı. Hastalık süresi ile femur boyun, femur trokanter ve femur total KMY arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulundu, fakat L1-4 ve femur wards KMY ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Hastalık süreleri 1 yıldan az, 1-5 yıl aralığında, 5-10 yıl aralığında ve 10 yıldan fazla olarak gruplara ayrıldığında bu gruplar arasında femur boyun ve femur total KMY açısından anlamlı fark bulundu.

Hastalık süresi grupları arasında DAS28-CRP ve HAQ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu fark hastalık süresi 1 yıldan az ve 1-5 yıl aralığında olan gruplar arasında en belirgin şekilde izlendi. Hastalık süresi 1 yıldan az olanlarda skorların yüksek olması çoğu yeni tanılı hastalar olması nedeniyle hastalığın henüz baskılanamamış olması ile ilişkilendirilebilir. Hastalık süresi 1 yıldan fazla olanlarda DAS28-CRP skorlarının belirgin düşük olması ise hastaların tedavi altında hastalık aktivitelerinin baskılandığını düşündürmektedir. Hastalık süresi 10 yıldan fazla olanlarda DAS28-CRP ve HAQ skorlarının yüksek olması ise, hastaların komorbid problemlerinin de eklenmiş olmasına bağlanabilir.

Kvien ve ark. nın (2000) yaptığı çalışmada da kemik kaybı, hastalık süresiyle ilişkili bulunmuş. Çalışmada lomber bölgede OP'si olanların ortalama hastalık süresi 15 yıl, OP'si olmayanların ise ortalama 13 yıl, total kalçada OP'si olanların hastalık süresi ortalama 16,9 iken olmayanların 11,8 bulunmuş. Femur boyunda ise OP'si olanların hastalık süresi ortalama 16 yıl iken OP'si olmayanların ortalama 11 yıl olup, her üç bölgedeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.

Madsen ve arkadaşlarının (2002) hastalık süreleri ortalama 15 yıl olan hastalarda yaptığı bir çalışmada ise hastalık süresi, femur boynu KMY değerleriyle ilişkili bulunmuştur. Osteopeni ve OP olanlarda, KMY değerleri normal olanlara göre hastalık süresinin ortalama % 20 daha uzun olduğu bildirilmiştir. Als ve ark. nın (1985) yaptığı çalışmada hastalık süresi 4 yıldan fazla olanlarda, 4 yılın altında olanlara göre KMY'leri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Sinigaglia ve ark. nın (2000) yaptığı çalışmada da hastalık süresi hem kalçadaki hem de vertebradaki OP ile ilgili bulunmuştur. Sambrook ve ark. (1987) hastalık süresiyle femur boyundaki kemik kaybı arasında ilişki olduğunu, hastalık süresi arttıkça KMY'nin azaldığı bildirilmiştir. Laan ve arkadaşlarının (1993) çalışmasında ise lomber, total kalça, femur boynu KMY'leri ile hastalık süresi arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Gough ve ark (1994) tarafından hastalık süresi 6 ayın altında olan RA'lılarda, uzun süreli hastalığı olanlara göre daha yüksek KMY'leri olduğu ileri sürülmüştür.

Kümülatif steroid dozu, KMY'de kayıpla kuvvetli bir şekilde koreledir (Van Staa et al, 2002). Günlük 2.5mg ve üzeri prednisolon dozları artmış kırık riski ile ilişkilidir (Van Staa et al, 2000). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, hem steroid kullanım süresi hem de

kümülatif steroid dozu ile major ve kalça kırık riskleri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Steroid kullanım süresi ile femur boyun KMY'leri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu, fakat diğer KMY ölçüm bölgelerinde bu korelasyon izlenmedi. Kümülatif steroid dozu ile de sadece femur boyun KMY'leri arasındaki negatif korelasyon anlamlılığa yakın iken, diğer bölgelerle arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Okano ve ark. (2014) bifosfonat kullanmadan glukokortikoid kullanan hastalarda, bifosfonatla birlikte glukokortikoid kullanan ya da hiç glukokortikoid kullanmayan hastalara göre femur total KMY'lerinde anlamlı düşüş olduğunu gözlemişlerdir. Çalışmamızda steroid kullanan postmenopozal kadın ve 50 yaş üzeri erkek hastaları oluşturan 75 kişi, glikokortikoidle indüklenen OP önlenmesi ve tedavisi için ACR 2010 önerilerine göre sınıflandığında 31 hasta (% 41,33) düşük riskli, 31 hasta (% 41,33) orta riskli ve 13 hasta da (% 17,33) yüksek riskli bulundu. 50 yaş üzeri erkek hastalar sadece 6 kişiydi ve hepsi de düşük risk grubundaydı. Lee ve ark. nın (2014) çalışmasında da kriterlere uyan 57 hasta glikokortikoidle indüklenen OP önerilerine göre sınıflandığında % 32 düşük riskli, % 28 orta riskli, % 40 ise yüksek riskli bulunmuş. Bu oranlar çalışmamızla benzer değildi.

Liu ve ark. (2014) RA'lı hastalarda osteoporotik vertebral kırık prevalansını % 16,6 olarak tespit etmişler. Osteoporotik vertebra kırığı olan hastaların kırığı olmayanlara göre daha yaşlı, steroid kullanım sürelerinin daha uzun, kümülatif steroid dozunun daha yüksek, hastalık sürelerinin daha uzun, HAQ skorlarının daha yüksek, ESH değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. İleri regresyon analizi yapıldığında RA'da OP gelişimi açısından yaş ve cinsiyetin risk faktörü olduğu, VKİ'nin ise koruyucu faktör olduğu belirtilmiştir. Yaş ve lomber vertebrada OP varlığının, RA hastalarında osteoporotik vertebral kırık gelişimi için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir.

Hong ve arkadaşlarının (2014) çalışmasında RA'lı ve osteopenik ya da osteoporotik hastalarda normal KMY'li hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük 25-OH D vitamini düzeyleri tespit edilmiştir. Çin'de RA'lı hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada Chen ve ark. (2014) 25-OH D vitamini düzeylerinin düşük KMY ve yüksek hastalık aktivitesi (DAS28) için iyi bir prediktif faktör olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastaların 25-OH D vitamini düzeyleri ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasındaki korelasyona bakıldığında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın değerler elde edilse de, KMY değerleri ile arasında korelasyon saptanamadı.

Kocijan ve ark. (2014) seropozitif RA'lı hastaların seronegatif hastalara göre anlamlı olarak daha düşük trabeküler KMY'si olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada Clayton ve

Hochberg (2013), RA'da klinik artrit bulgusu olmadan anti-CCP pozitifliğinin ve buna ek olarak yüksek IL-6 düzeylerinin düşük KMY ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.

Yoon ve ark. nın (2010) seropozitif RA hastalarını kapsayan çalışmasında hastaların % 52'si osteoporotik ve % 39'u da osteopenik bulunmuştur. Bizim çalışmamız hem seropozitif hem seronegatif RA hastalarını içerdiğinden hastaların % 34,73'ü osteoporotik, % 44,21'i osteopenik olarak bulundu. Bu çalışmalar arasındaki farkın seropozitif hastalarda sıklıkla daha kötü prognoz ve daha düşük kemik kitlesi görülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda kırık riskleri açısından seropozitif (RF ve/veya CCP pozitif) ve seronegatif (RF ve CCP negatif) hasta gruplarında kendi içinde de toplam karşılaştırmada da herhangi bir ilişki bulunamadı. Seropozitif ve seronegatif hasta grupları T-skorlar açısından karşılaştırıldığında femur trokanter ve femur total T-skorları seropozitiflerde anlamlı düşük saptandı. Yine seropozitif ve seronegatif hasta grupları KMY'ler açısından karşılaştırıldığında sadece femur total KMY'leri seropozitiflerde anlamlı düşük saptandı.

Sonuçlarımıza göre HAQ skorları ile major ve kalça kırık riskleri arasındaki pozitif korelasyon anlamlı olmasına rağmen KMY değerlerinden sadece femur wards ile arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

Haugeberg ve ark. nın (2000) yaptığı bir çalışmada ise femur boynu ve total kalça KMY'siyle, modifiye HAQ'ın kullanıldığı fonksiyonel değerlendirme arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur. Kvien ve ark. (2000) çalışmalarında modifiye HAQ > 1,5 olmasının kemik kaybını belirleyen faktörlerden biri olduğunu bildirmişlerdir. Madsen ve arkadaşlarının (2002) yaptığı bir çalışmada da femur boyun KMY'si ile HAQ korele bulunmuştur. Saario ve ark. (1999) yaptığı çalışmada ise RA'lı hastalarda HAQ ile spinal KMY arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Sinigaglia ve ark. nın (2010) yaptığı çalışmada da HAQ ile lomber bölge ve femur kemik kaybı arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir.

Di Munno ve arkadaşlarının (2004) yaptığı çalışmada lomber bölge ve femur kemik yoğunluğu ile fonksiyonel durum arasında anlamlı korelasyon olduğu, fonksiyonel kapasite azaldıkça kemik kaybının arttığı bildirilmiştir. Kröger ve arkadaşlarının (1994) çalışmalarında fonksiyonel evrenin lomber KMY belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir. Kroot ve arkadaşlarının (2001) yaptığı çalışmada ise postmenopozal RA'lı hastalarda fiziksel dizabilitenin kemik yoğunluğunun belirleyicisi olduğu ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, hastaların fonksiyonel durumları ile femur wards ve femur trokanter KMY'leri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Hastaların

fonksiyonel durumları ile major kırık ve kalça kırık riskleri arasında da anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır.

FRAX anketinde steroid kullanımı sadece evet/hayır olarak değerlendirilir, şimdiki oral glukokortikoid kullanımı ya da 3 aydan fazla 5 mg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) kullanmış olma risk faktörü olarak kabul edilir. FRAX hesaplama aracı, yüksek doz glukokortikoid kullanan hastaların kırık risklerini belirlemede bu nedenle yetersiz kalmaktadır. Glikokortikoidle indüklenen OP için ACR 2010 önerileri FRAX'taki bu kısıtlamayı düzeltmek amacıyla, hastanın günlük 7,5mg ve üzeri prednisolon ve eşdeğeri kullanması halinde risk kategorilerinin düşük ise orta riske, orta ise yüksek riske kaydırılarak, ona göre tedavi edilmelerini önermiştir.

FRAX'taki diğer kısıtlamalar da cevapların evet/hayır şeklinde olmasından kaynaklanır. Geçirilmiş kırık sayısı, sigara ve alkol kullanımının yoğun veya az olması, romatoid artrit şiddetli veya hafif seyirli olması, osteoporoz aile öyküsünün ebeveynde geçirilmiş kalça kırığı ile sınırlanması ve ailenin diğer bireylerinin sorgulanmaması bu kısıtlamalara örnektir. Yine hesaplamaya sadece femur boyun KMY'sinin katılıyor olması, lomber KMY'si düşük olup femur KMY'si normal olan hastaların kırık riskinin olması gerekenden daha düşük hesaplanmasına neden olur (Deal et al, 2013).

Türk popülasyonunda RA hastası olan ve olmayan 50 yaş ve üzeri bireyleri kapsayan 26,397 kişi ile yapılan FRAX-TURK çalışmasında FRAX'a göre belirlenen ortalama major kırık riski $6,01 \pm 5,21$, kalça kırık riski $1,97 \pm 3,42$ olarak bulunmuştur (Tuzun ve ark, 2012b). Bizim RA'lı hastalardan oluşan çalışmamızda ise ortalama major kırık riski $13,78 \pm 9,11$, kalça kırık riski $4,76 \pm 6,88$ şeklinde bulunmuş olup, FRAX-TURK çalışmasındaki genel popülasyonun kırık riskinin yaklaşık 2 katı kadardır. Yoon ve ark. nın (2010) çalışmasında seropozitif RA hastalarının 10 yıllık major osteoporotik ve kalça kırık riski medyan (ortanca) değerleri sırasıyla % 13 ve % 3,5 olup bizim çalışmamızla benzerdir. Lee ve ark. nın (2014) çalışmasında da RA hastalarının major osteoporotik ve kalça kırık riski medyan değerleri sırasıyla % 12 ve % 3,8 olup bu sonuçlar da çalışmamızla uyumludur.

Watt ve arkadaşlarının (2014) yapmış olduğu bir çalışmada RA'lı hastalar FRAX ile değerlendirildiğinde 10 yıllık major osteoporotik kırık riski hastaların % 12,5'inde yüksek, % 29,3'ünde orta, % 58,2'sinde düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde major osteoporotik kırık riski açısından hastaların % 16,8'i yüksek, % 33,8'i orta, % 49,4'ü düşük risk grubundaydı.

NOF rehberi ışığında çalışmamız sonunda aşağıdaki kriterleri karşılayıp OP tedavisi başlanması önerilen hasta sayıları sırasıyla:

- 1) geçirilmiş kalça ya da vertebra kırığı olan 15 hasta;
- 2) femur boyun, total kalça ya da omurgada T-skorun ≤ -2.5 olan 33 hasta;
- 3) $-1.0 < T\text{-skor} < -2.5$ ve FRAX'a göre 10 yıllık tahmini kalça kırık riskinin $\geq \%3$ olan 23 hasta;
- 4) $-1.0 < T\text{-skor} < -2.5$ ve FRAX'a göre 10 yıllık tahmini major kırık riskinin $\geq \%20$ olan 7 hastaydı.

Tedavi başlanması gereken hasta sayılarını alt alta toplamak birden fazla kriteri aynı anda karşılayan hastalar olduğundan doğru olmayacaktır.

Hauser ve arkadaşlarının (2014) 304 RA hastasını incelediği çalışmada osteoporozun kadın cinsiyet, yaş, menopoz sonrası geçen süre, VKİ, ESH, Larsen skoru ve komorbid hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmış. İleri regresyon analizinde ise sadece yaş ve VKİ'nin bağımsız prediktif faktör olduğu bulunmuştur.

Sinigaglia ve ark. nın (2000) yaptığı çalışmada spinal ve femoral osteoporozun belirleyicilerinin ileri yaş, menopoz, düşük vücut ağırlığı, artmış HAQ skoru ve steroid kullanımını olduğunu bildirmişlerdir.

Kvien ve ark. nın (2000) çalışmasında kemik kaybı belirleyicilerinin yaş, düşük VKİ, hastalık süresi ve fiziksel dizabilite olduğu bildirilmiştir.

Kröger ve ark. (1994), spinal KMY'nin belirleyicilerinin yaş, kilo ve fonksiyonel evre olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından ilki kontrol grubunun olmayışydı, bu nedenle hasta grubu sadece kendi içerisinde gruplanarak karşılaştırmalar yapılabilirdi. Çalışmanın kesitsel olması takip çalışması olmaması nedeniyle kemik kaybı oranlarını değerlendirme şansımız olmadı. FRAX anketini temel alan bir çalışma olduğu için yukarıda bahsedilen FRAX anketinin kısıtlılıkları aynı zamanda çalışmamız için de geçerliydi. Çalışmada erkek hasta sayısının kadınlara oranla çok daha az olması, sonuçları erkek hastalar için genellememizi zorlaştırdı.

Sonuç olarak:

RA'lı hastalarda femoral KMY; yaş, geçirilmiş kırık, ebeveynde geçirilmiş kalça kırığı, hastalık süresi, steroid kullanım süresi ve seropozitivite (RF ve/veya CCP pozitif) ile negatif yönde, VKİ ile pozitif yönde ilişkili bulundu.

RA'lı hastalarda lomber vertebral KMY sadece VKİ ile pozitif yönde ilişkili bulundu.

RA'lı hastalarda 10 yıllık tahmini major kırık riski; yaş, kadın cinsiyet, hastalık süresi, steroid kullanım süresi, kümülatif steroid dozu, fonksiyonel durum ve HAQ skoru ile pozitif yönde, lomber vertebral ve femoral KMY'ler ile negatif yönde ilişkili bulundu.

RA'lı hastalarda 10 yıllık tahmini kalça kırık riski; yaş, hastalık süresi, steroid kullanım süresi, kümülatif steroid dozu, fonksiyonel durum ve HAQ skoru ile pozitif yönde, lomber vertebral ve femoral KMY'ler ile negatif yönde ilişkili bulundu.

Çoklu lineer regresyon analizinde ise hem major hem de kalça kırık riski için en anlamlı prediktif faktörün hastalık süresi olduğu bulundu.

RA'lı hastalarda osteoporotik kırık riskini değerlendirmede kısıtlılıkları olmakla birlikte FRAX anketinin kullanışlı ve pratik olduğu ve yeni tedavi rehberleri ışığında osteoporoz tedavisine başlama kararında yol gösterici olacağı kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- Akıncı A. (2002). Aktivite ve Fonksiyonel Değerlendirme, İçinde: *Romatoid Artrit*. MD Yayıncılık, Ankara, s.65.
- Akkoc N, Akar S. (2006). Epidemiology of rheumatoid arthritis in Turkey. *Clin Rheumatol*, 25:560-1.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, Kay J, Kvien TK, Laing T, Mease P, Ménard HA, Moreland LW, Naden RL, Pincus T, Smolen JS, Stanislawska-Biernat E, Symmons D, Tak PP, Upchurch KS, Vencovsky J, Wolfe F, Hawker G. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, 69:1580-8.
- Als OS, Gotfredsen A, Riis BJ, Christiansen C. (1985). Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*, 44(6):406-11.
- Barker JA, Sebes JI. (1998). Rheumatoid arthritis of the robust reaction type. *Arthritis Rheum*;41(6):1131-2.
- Baron R, Hesse E. (2012). Update on bone anabolics in osteoporosis treatment: rationale, current status, and perspectives. *J Clin Endocrinol Metab*, 97:311-25.
- Baskan BM, Sivas F, Alemdaroglu E, Duran S, Ozoran K. (2007). Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 27(6):579-84.
- Başaran S, Güzel R. ve Sarpel T. (2005). Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçların değerlendirme ölçütleri. *Romatizma*, 20(1):55-63.

- Binkley N, Bolognese M, Sidorowicz-Bialynicka A, Vally T, Trout R, Miller C, Buben CE, Gilligan JP, Krause DS; Oral Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis (ORACAL) Investigators. (2012). A phase 3 trial of the efficacy and safety of oral recombinant calcitonin: the Oral Calcitonin in Postmenopausal Osteoporosis (ORACAL) trial. *J Bone Miner Res*, 27:1821-9.
- Boki KA, Drosos AA, Tzioufas AG, Lanchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. (1993). Examination of HLA-DR4 as a severity marker for rheumatoid arthritis in Greek patients. *Ann Rheum Dis*, 52(7):517-9.
- Bonagura VR, Wedgwood JF, Agostino N, Hatam L, Mendez L, Jaffe I, Pernis B. (1989). Seronegative rheumatoid arthritis, rheumatoid factor cross reactive idotype expression, and hidden rheumatoid factors. *Ann Rheum Dis*, 48(6):488-95.
- Boyce BF, Xing L. (2007). Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Therap*, 9(1): 1-7.
- Brandstrom H, Bjorkmann T, Ljunggren O. (2001). Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 280:831-35.
- Brennan SL, Toomey L, Kotowicz MA, Henry MJ, Griffiths H, Pasco JA. (2014). Rheumatoid arthritis and incident fracture in women: a case-control study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15:13.
- Buckley M, (2006). *Kelley's Romatoloji*, Haris ED, Budd RC, Firestein GS (Eds.), Arasıl T, Yavuzer G (Çeviri Ed). Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, s.451.
- Capkın E, Cakırbay H. (2010). Prevalance of rheumatoid arthritis in the eastern Black Sea region of Turkey. *Int J Rheum Dis*, 13(4):380-4.
- Carson DA, Chen PP, Kipps TJ. (1991). New roles for rheumatoid factor. *J Clin Invest*, 87(2):379-83.

- Catrina AI, Af Klint E, Ernestam S, Catrina S, Makrygiannakis D, Botusan Ir, Klareskog L, Ulfgren AK. (2006). Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 54:76-81.
- Chen J, Liu W, Lin Q, Chen L, Yin J, Huang H. (2014). Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis*, 17(1):66-70.
- Claus-Walker J, Singh J, Leach CS, Hatton DV, Hubert CW, Di Ferrante N. (1977). The urinary excretion of collagen degradation products by quadriplegic patients and during weightlessness. *J Bone Joint Surg*, 59(2):209-12.
- Clayton ES, Hochberg MC. (2013). Osteoporosis and osteoarthritis, rheumatoid arthritis and spondylarthropathies. *Curr Osteoporos Rep*, 11(4):257-62.
- Cooper C, Coupland C, Mitchell M. (1995). Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis*, 54:49-52.
- Crotti TN, Smith MD, Weedon H, Ahern MJ, Findlay DM, Kraan M, Tak PP, Haynes DR. (2002). Receptor activator NF- κ B ligand (RANKL) expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, osteoarthritis and from normal patient; semiquantitative and quantitative analysis. *Ann Rheum Dis*, 61:1047-1054.
- Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL; National Osteoporosis Foundation Guide Committee. (2008). Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int*, 19(4):449-58.
- De Jager JP, Fleming A. (1984). Shoulder joint rupture and pseudo thrombosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 43(3):503-4.
- Deal CL. (2013). Recent recommendations on steroid-induced osteoporosis: More targeted, but more complicated. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* vol.80, no.2;117-125.

- DeGre M, Mellbye OJ, and Clarke-Jenssen O. (1983). Immune interferon in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis and related disorders. *Ann Rheum Dis*, 42(6):672-6.
- di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, la Corte R, di Matteo L, Canesi B, Caminiti M, Broggin M, Adami S. (2004). Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol*, 31(7):1305-9.
- Diab DL, Watts NB. (2013). Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf*, 13(2):247-53.
- Dilşen N. (2007) *İç hastalıkları*. Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzenin F, Kaysı A, Ökten A (Eds). Nobel Tıp Kitabevleri, s.2709-2724.
- Ergin S. (2011). Romatoid Artrit, *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Beyazova M, Kutsal YG (Eds). Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, s.2199-2220.
- Firestein GS. (2006). *Kelley's Romatoloji*, Haris ED, Budd RC, Firestein GS (Eds), Çeviri Ed: Arasil T, Yavuzer G, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, s.996-1042.
- Fleming A, Crown JM, Corbett M. (1976). Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis*, 35(4):357-60.
- Forsland d'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, Elvins D, Palmer R, Ring F, Bhalla AK. (2003). Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis*, 62(7):617-23.
- Forslind K, Keller C, Svensson B, Hafström I; BARFOT Study Group. (2003). Reduced bone mineral density in early rheumatoid arthritis is associated with radiological joint damage at baseline and after 2 years in women. *J Rheumatol*, 30(12):2590-6.

- Frank ST, Weg JG, Harkleroad LE, Fitch RF. (1973). Pulmonary disfunction in rheumatoid disease. *Chest*, 63(1):27-34.
- Genovese MC, (2006). *Kelley's Romatoloji*, Haris ED, Budd RC, Firestein GS (Eds), Çeviri Ed: Arasıl T, Yavuzer G, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, s.1085-1087.
- Geusens PP, Landewé RB, Garnero P, Chen D, Dunstan CR, Lems WF, Stinissen P, van der Heijde DM, van der Linden S, Boers M. (2006). The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destruction. *Arthritis Rheum*, 54:1772-1777.
- Gilbert L, He X, Farmer P, Rubin J, Drissi H, van Wijnen AJ, Lian JB, Stein GS, Nanes MS. (2002). Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2alpha A) is inhibited by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem*, 277(4):2695-701.
- Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, Barrett EM, Silman AJ, Symmons DP. (2002). Mortality in early inflammatory polyarthritis: cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum*, 46(8):2010-9.
- Goto T, Yamaza T, Tanaka T (2003). Cathepsins in the osteoclast. *J Electron Microscop*, 52:551-558.
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. (1994). Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet*, 344(8914):23-7.
- Gravallese EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, Amento E, Goldring SR. (2000). Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum*, 43:250-258.
- Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahon M, Patkar NM, Volkman E, Saag KG. (2010). American College of Rheumatology 2010 Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 62:1515-1526.

- Guiliani N, Colla S, Rizzoli V. (2004). Update on the pathogenesis of osteolysis in multiple myeloma patients. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense*, 75:143-152.
- Gümüşdiş G. (2003). Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit, İçinde: *Klinik Romatoloji El Kitabı*. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (Eds). Güven Matbaası, İzmir. s.209-227.
- Gürsoy S, Adam M. (2000). Romatoid artritli olguların fonksiyonel durumu, hastalık süresi, ESH, KMY değerleri, osteokalsin ve CRP düzeyi arasında korelasyonların varlığının araştırılması. *Romatizma*, 15(3):167-171.
- Hadji P. (2012). The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. *Climacteric*, 15:513-23.
- Hamuryudan V. (2012). Romatoid Artrit, İçinde: *İç Hastalıkları*. İliin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Eds), Güneş Tıp Kitabevi, 419-3:2497-2505.
- Hasting DE, Evans JA. (1975). Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg Am Oct*, 57(7):930-4.
- Hatemi G, Yazıcı H. (2006). Romatoid Artrit Kliniği. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2(25):12-17.
- Hatemi HH, Tüzün F. (2005). *Osteoporoz Sempozyum Kitabı*, Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul.
- Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. (2000). Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum*, 43(3):522-30.
- Hauser B, Riches PL, Wilson JF, Horne AE, Ralston SH. (2014). Prevalence and clinical prediction of osteoporosis in a contemporary cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 53(10):1759-66.

- Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. (2013). Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*, 8:136.
- Higashida J, Wun T, Schimidt S, Naguwa SM, Tuscano JM. (2005). Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and antitumor necrosis factor-alpha treatment. *J Rheumatol*, 32 (11):2109-15
- Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. (1992). The American Collage of Rheumatology 1991 revised criteria fort he classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 35(5):498-502.
- Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS. (2003). Management of rheumatoid arthritis, *Rheumatology*. Brasnihan B (Ed). s.907-913.
- Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. (2001).Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer*, 92:460-70.
- Hofbauer LC. (1999). Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol*, 141:195-210.
- Holstead Jones D, Kong YY, Penninger JM. (2002). Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Ann Rheum Dis*, 61:32-39.
- Hong Q, Xu J,Xu S, Lian L, Zhang M, Ding C. (2014). Associations between serum 25-hydroxyvitamin D and disease activity, inflammatory cytokines and bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 53(11):1994-2001.

- Horwood NJ, Katsogiannis V, Quinn JM, Romas E, Martin TJ, Gillespie MT. (1999). Activated T lymphocytes support osteoclast formation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 265(1):144–50.
- Hou WS, Li Z, Gordon RE, Chan K, Klein MJ, Levy R, Keyszer M, Keyszer G, Bromme D (2001). Cathepsin K is a critical protease in synovial fibroblast-mediated collagen degradation. *Am J Pathol*, 159:2167-2177.
- Huizinga TW, Machold KP, Breedveld FC. (2002). Criteria for early rheumatoid arthritis: from Bayes' law revisited to new thoughts on pathogenesis. *Arthritis Rheum*, 46(5):1155-9.
- Inaba M, Nagata M, Goto H, Kumeda Y, Kobayashi K, Nakatsuka K, Miki T, Yamada S, Ishimura E, Nishizawa Y. (2003). Preferential reductions of paraarticular trabecular bone component in ultradistal radius and of calcaneus ultrasonography in early-stage rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int*, 14(8):683-7.
- Issacs JD. (2003). *Romatoid artrit*. Moreland LW (Ed). AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti, İstanbul.
- Jarvinen P, Aho K. (1994). Twin studies in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*, 24(1):19-28.
- Jimenez-Boj E, Redlich K, Türk B, Hanslik-Schnabel B, Wanivenhaus A, Chott A, Smolen JS, Schett G. (2005). Interaction between synovial inflammatory tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis. *J Immunol*, 175(4) : 2579-88.
- Joffe I, Epstein S. (1991). Osteoporosis associated with rheumatoid arthritis: pathogenesis and management. *Semin Arthritis Rheum*, 20(4):256-72.
- Jones HH, Priest JD, Hayes WC, Tichenor CC, Nagel DA. (1977). Humeral hypertrophy in response to exercise. *J Bone Joint Surg*, 59(2):204-208.

- Kalfa M, Aksu K. (2011). Anti-tümör nekrozis faktör- α tedavisi ve enfeksiyon. *RAED Dergisi*, 3(3-4):49-56.
- Kanchiku T, Taguchi T, Kawai S. (2003). Magnetic resonance imaging diagnosis and new classification of the osteoporotic vertebral fracture. *J Orthop Sci*, 8:463-466.
- Kanis JA, Gluer CC. (2000). An update on the diagnosis and assesment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int*, 11:192-202.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltayev N. (2005). Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int*, 16(6):581-9.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. (2008). FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int*, 19:385-97.
- Karlson EW, Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. (1999). A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in femeale health professionals. *Arthritis Rheum*, 42(5):910-7.
- Katagiri T, Takahashi N. (2002). Regulatory mechanisms of osteoblast and osteoclast differentiation. *Oral Diseases*, 8(3):147-159.
- Kirschmann DA, Duffin KL, Smith CE, Welply JK, Howard SC, Schwartz BD, Woulfe SL. (1995). Naturally processed peptides from rheumatoid arthritis and non-associated HLA-DR alleles. *J Immunol*, 155(12):5655-62.
- Kirwan JR, Reeback JS. (1986). Stanford Health Assessment Questionnaire modified to assess disability in British patients with rheumatoid arthritis. *Br Journal Rheumatol*, 25(2):206-9.
- Klareskog L, Padyukov L, Alfredsson L. (2007). Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*, 19:49-54.

- Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL. (1977). Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisonism. Role of 25-hydroxyvitamin D and corticosteroid dose. *J Clin Invest*, 60(1):253-9
- Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Rech J, Schett G. (2014). Differences in bone structure between rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients relative to autoantibody positivity. *Ann Rheum Dis*, 73(11):2022-8.
- Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM. (1999). Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature*, 402(6759):304-9.
- Kroot EJ, Nieuwenhuizen MG, de Waal Malefijt MC, van Riel PL, Pasker-de Jong PC, Laan RF. (2001). Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during the first decade of the disease. *Arthritis and Rheum*, 44(6):1254-60.
- Kröger H, Honkanen R, Saarikoski S, Alhava E. (1994). Decreased axial bone mineral density in perimenopausal women with rheumatoid arthritis-a population based study. *Annals of Rheum Dis*, 53:18-23.
- Kucukdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. (2004). Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*, 51(1):14-9.
- Kurban S, Mehmetoğlu İ. (2007). Osteoprotegerin Rank ve Rank Ligandı. *Turk J Biochem*, 32(4); 178-184.
- Kutlay S, Kucukdeveci AA, Gonul D, Tennant A. (2003). Adaptation and validation of the Turkish version of the Rheumatoid Arthritis of Life Scale. *Rheumatol Int*, 23(1):21-6.

- Kutsal YG. (2001). Erkeklerde Osteoporoz, *Modern Tıp Seminerleri* (19). Kutsal YG (Ed). Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, s.143-155.
- Kutsal YG (Ed). (2004) *Osteoporozda Kemik Kalitesi*: Güneş Kitabevi, Ankara.
- Kvien TK, Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Lems WF, Dijkmans BA, Woolf AD. (2000). Data driven attempt to create a clinical algorithm for identification of women with rheumatoid arthritis at high risk of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*, 59(10):805-811.
- Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, Draad MP, Corstens FH, van de Putte LB, van Riel PL. (1993). Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis*, 52(1):21-26.
- Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB. (1992). Bone mass in patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 51(6):826-32.
- Lee JH, Cho SK, Han M, Kim D, Bae SC, Sung YK. (2014). Are glucocorticoid-induced osteoporosis recommendations sufficient to determine antiosteoporotic treatment for patients with rheumatoid arthritis? *Korean J Intern Med*, 29:509-515.
- Lee JH, Suh YS, Koh JH, Jung SM, Lee JJ, Kwok SK, Ju LH, Park KS, Park SH. (2014). The Risk of Osteoporotic Fractures According to the FRAX Model in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci*, 29:1082-1089.
- Lems WF, Dijkmans BA. (1998). Should we look for osteoporosis in patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 57(6):325-7.
- Liu W, Xu S, Ma X, Hu L, Peng L, Xu J. (2014). Exploration of risk factors on the occurrence of osteoporotic vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 53(11):852-7.
- Lubberts E, Berselaar L van den, Oppers-Walgreen B, Schwarzenberger P, Coenen-de Roo CJ, Kolls JK, Joosten LA, Berg WB van den. (2003). IL-17 promotes bone erosion in

murine collagen-induced arthritis through loss of the receptor activator of NF-kappa B ligand/osteoprotegerin balance. *J Immunol*, 170:2655-62.

MacDonald WJ Jr, Crawford MH, Klippel JH, Zvaifler NJ, O'Rourke RA. (1977). Echocardiographic assessment of cardiac structure and function in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med*, 63(6):890-6.

Madsen OR, Sorensen OH, Egsmose C. (2002). Bone quality and bone mass as assessed by quantitative ultrasound and dual energy x-ray absorptiometry in women with rheumatoid arthritis: Relationship with quadriceps strength. *Ann Rheum Dis*, 61(4):325-9.

Makinen H, Kautiainen H, Hannonen P, Sokka T. (2005). Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*, 64(10):1410-3.

McClung MR, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Kendler DL, Yuen CK, Lewiecki EM. (2013). Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med*, 126:13-20.

McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. (2006). Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*, 354(8):821-31.

Michel BA, Bloch DA, Fries JF. (1991). Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 18:804-808.

Muhammad A, Lohan D, Bergin D, Mooney S, Newell J, O'Donnell M, Coughlan RJ, Carey JJ. (2014). The prevalence of vertebral fracture on vertebral fracture assessment imaging in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 53(5):821-7.

National Osteoporosis Foundation. (1999). Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Belle Mead (NJ): Excerpta Medica, Inc.

NICE technology appraisal guidance 130. (2007). Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis.

O'Dell JR. (2011). Romatoid Artrit, In: *Cecil Textbook of Medicine*. Goldman L, Ausiello D (Eds), Çeviri Ed: Ünal S. Elsevier and Saunders, s.2003-2014.

Okano T, Koike T, Tada M, Sugioka Y, Mamoto K, Wakitani S, Nakamura H. (2014). The limited effects of anti-tumor necrosis factor blockade on bone health in patients with rheumatoid arthritis under use of glucocorticoid. *J Bone Miner Metab*, 32(5):593-600.

Ostergaard M, Ejbjerg B, Szkudlarek M. (2005). Imaging in early rheumatoid arthritis: roles of magnetic resonance imaging, ultrasonography, conventional radiography and computed tomography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 9:91-116.

Osterman T, Kippo K, Louren L, Pasanen I, Hannuniemi R, Sellman R. (1997). A comparison of clodronate and indomethacin in the treatment of adjuvan arthritis. *Inflamm Res*, 46(3):79-85.

Overman RA, Borse M, Gourlay ML. (2013). Salmon calcitonin use and associated cancer risk. *Ann Pharmacother*, 47(12):1675-84.

Oyajobi MO. (2007). Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis Res Ther*, 9(supp 1):S4.

Özsoy MH, Altinel L, Başarır K, Çavuşoğlu AT, Dinçel VE. (2006). Romatoid artritte eklem hastalığının patogenezi. *TOTBİD dergisi*, 5: 101-109.

Paker N, Buğdaycı D, Kesiktaş N, Bardak A, Erbil M. (2007). Uzun süreli romatoid artritli olan hastalarda osteoporoz. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 53:1-6.

- Peeters HR, Jongen-Lavrencic M, Raja AN, Ramdin HS, Vreugdenhil G, Breedveld FC, Swaak AJ. (1996). Course and characteristics of anaemia in patients with rheumatoid arthritis of recent onset. *Ann Rheum Dis*, 55(3):162-8.
- Pincus T, Callahan LF. (1985). Formal education as a marker for increased mortality and morbidity in rheumatoid arthritis. *J Chronic Dis*, 38(12):973-84.
- Rashid T, Darlington G, Kjeldsen –Kragh J, Forre O, Collado A, Ebringer A. (1999). Proteus IgG antibodies and C reactive proteins in English, Norwegian and Spanish patients with rheumatid arthritis. *Clin Rheumatol*, 18(3):190-5.
- Redlich K, Görtz B, Hayer S, Zwerina J, Doerr N, Kostenuik P, Bergmeister H, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Schett G. (2004). Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Am J Pathol*, 164(2):543-55.
- Reilly PA, Cosh JA, Madison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. (1990). Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis*, 49(6):363-9.
- Rieman DJ, McClung HA, Dodds RA, Hwang SM, Holmes MW, James IE, Drake FH, Gowen M (2001). Biosynthesis and processing of cathepsin K in cultured human osteoclasts. *Bone*, 28:282-289.
- Rizzoli R, Bonjour JP. (1999). Determinants of peak bone mass and mechanizm of bone loss. *Osteoporos Int*, 9:17-23.
- Robinson DR, Tashjian AH Jr, Levine L. (1975). Prostaglandin-stimulated bone resorption by rheumatoid synovia. A possible mechanism for bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*, 56(5):1181-8.
- Rodan AG, Rodan SB. (1995). The Cells of Bone, In: *Osteoporosis*. Lippincott-Raven (Ed), Philadelphia, p.1-40.

- Romas E, Gillepsie MT. (2006). Inflammation induces bone loss: Can it be prevented? *Rheum Dis Clin North Am*, 32(4):759-73.
- Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA. (1988). Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late Archaic period of Alabama. *Science*, 241(4872):1498-501.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Almazor MS, Bridges Jr. SL, Chatham WW, Hochberg M, Maclean C, Mikuls T, Moreland LW, O'dell J, Turkiewicz AM and Furst DE. (2008). ACR 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, 59:762-784
- Saario R, Sonninen B, Möttönen T, Viikari J, Toivanen A. (1999). Bone mineral density of the lumbar spine in patients with advanced rheumatoid arthritis. Influence of functional capacity and corticosteroid use. *Scand J Rheumatol*, 28(6):363-7.
- Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. (1986). Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis*, 45(11):950-3.
- Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S. (1987). Determinants of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheum*, 30(7):721-8.
- Sambrook PN, Cohen ML, Eisman JA, Pocock NA, Champion GD, Yeates MG. (1989). Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*, 48(7):535-8.
- Saraux A, Berthelot JM, Chales G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, Valls I, Devauchelle V, Martin A, Baron D, Pennec Y, Botton E, Mary JY, Le Goff P, Youinou P. (2001). Ability patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum*, 44(11):2485-91.

- Schett G, Stolina M, Bolon B, Middleton S, Adlam M, Brown H, Zhu L, Feige U, Zack DJ. (2005). Analysis of the kinetics of osteoclastogenesis in arthritic rats. *Arthritis Rheum*, 52(10):3192-201.
- Schneider M, Blumenroth M, Fischer-Betz R. (2011). The New ACR/EULAR Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis: Will They Change Our Trials and Clinical Management? *Int J Adv Rheumatol*, 9(2):56-61.
- Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, Kearns A, Thomas T, Boyd SK, Boutrouy S, Bogado C, Majumdar S, Fan M, Libanati C, Zanchetta J. (2010). Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res*, 25:1886-94.
- Sekine T, Masuko-Hongo K, Matsui T, Asahara H, Takigawa M, Nishioka K, Kato T. (2001). Recognition of YKL-39, a human cartilage related protein, as a target antigen in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 60(1):49-54.
- Shenstone BD, Mahmoud A, Woodward R. (1994). Bone mineral density in nonsteroid treated early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 53(10):681-4.
- Shiozawa S, Kuroki Y. (1994). Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: A Molecular Biological Aspect of Connective Tissue Gene Activation. *Tohoku J Exp Med*, 173(1):189-98.
- Sinaki M. (2000). Prevention and treatment of osteoporosis, In: *Physical Medicine and Rehabilitation*, Braddom RL (Ed). Saunders, Philadelphia. p.894-912.
- Sindel D. (2013). Günümüzde ve Gelecekte Osteoporoz Tedavisi, *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*, 59:330-7.
- Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, Frediani B, Cantatore F, Pellerito R, Bartolone S, La Montagna G, Adami S. (2000). A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis:

Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol*, 27(11):2582-9.

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JWJ, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov M, Hazes JMV, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PLCM, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. (2013). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*, 0:1-18.

Snir A, Kessel A, Haj T, Rosner I, Slobodin G, Toubi E. (2011). Anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab): a B cell targeting therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 29(4):697-700.

Stahl HD, Hubner B, Seidl B, Liebert UG, van der Heijden IM, Wilbrink B, Kraan MC, Emmrich F, Tak PP. (2000). Detection of multiple viral DNA species in synovial tissue and fluid of patients with early arthritis. *Ann Rheum Dis*, 59(2):342-6.

Storey GO, Comer M, Scott DL. (1994). Chronic arthritis before 1976 early British cases suggesting rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 53(9):557-60.

Stuart RW, Racke MK. (2002). Targeting T cell costimulation in autoimmune disease. *Expert Opin Ther Targets*, 6: 275-289.

Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. (1983). Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*, 32(2):151-6.

Symmons DP. (2002). Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 16(5):707-22.

- Tak PP, Gerlag DM, Aupperle KP, van de Geest DA, Overbeek M, Bennett BL, Boyle DL, Manning AM, Firestein GS. (2001). Inhibitor of nuclear factor kappaB kinase beta is a key regulator of synovial inflammation. *Arthritis Rheum*, 44(8):1897-907.
- Takayanagi H, Kim S, Matsuo K, Suzuki H, Suzuki T, Sato K, Yokochi T, Oda H, Nakamura K, Ida N, Wagner EF, Taniguchi T. (2002). RANKL maintains bone homeostasis through c-Fos-dependent induction of interferon-beta. *Nature*, 416(6882):744-9.
- Takayanagi H, Lizuka H, Juji T, Nakagawa T, Yamamoto A, Miyazaki T, Koshihara Y, Oda H, Nakamura K, Tanaka S. (2000). Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 43(2):259-69.
- Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J, Symmons D, Silman A. (1999). Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum*, 42(4):757-62.
- Towheed TE, Brouillard D, Yendt E, Anastassiades T. (1995). Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: Findings in the metacarpal, spine, hip and a study of the determinants of the both localized and generalized osteopenia. *J Rheum*, 22(3):440-3.
- Troen BR. (2003). Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Exp Gerontol*, 38:605-614.
- Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, Kanis JA; Turkish Osteoporosis Society. (2012). The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Arch Osteoporos*, 7(1-2):229-35.
- Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, Kanis JA; Turkish Osteoporosis Society. (2012). Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*, 23(3):949-55.

- Union A, Meheus L, Humbel RL, Conrad K, Steiner G, Moereels H, Pottel H, Serre G, De Keyser F. (2002). Identification of citrullinated rheumatoid arthritis-specific epitopes in natural filaggrin relevant for antifilaggrin autoantibody detection by line immunoassay. *Arthritis Rheum*, 46(5):1185-95.
- van der Heijde DM, Jacobs JW. (1998). The original "DAS" and the "DAS28" are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo et al. *Arthritis Rheum*, 41(5):942-5.
- van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. (1998). Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*, 41(10):1845-50.
- van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*, 15(6):993-1000.
- van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. (2002). The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*, 13(10):777-787.
- Vincent C, Nogueira, Sebbag M, Chapuy-Regaud S, Arnaud M, Letourneur O, Rolland D, Fournié B, Cantagrel A, Jolivet M, Serre G. (2002). Detection of antibodies to deiminated recombinant rat filaggrin by enzyme-linked immunosorbent assay: a highly effective test for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 46(8):2051-8.
- Ward MM. (2006). *Kelley's Romatoloji*, Haris ED, Budd RC, Firestein GS (Eds), Çeviri Ed: Arasil T, Yavuzer G, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, s.435-443.
- Watt J, Thompson A, Le Riche N, Pope J. (2014). There is a stil care gap in osteoporosis management for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 81(4):347-51.
- Yalçın P. (2006). *Kelley's Romatoloji*, Haris ED, Budd RC, Firestein GS (Eds), Çeviri Ed: Arasil T, Yavuzer G, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, s.1043-1078.

Yoon J, Kwon SR, Lim MJ, Joo K, Moon CG, Jang J, Park W. (2010). A Comparison of Three Different Guidelines for Osteoporosis Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 25(4):436-46.

Yurdakul S. (2002). Uzun etkili ilaçlar, İçinde: *Romatoid Artrit*. Hamuryudan V (Ed). Md yayıncılık, s.80-87.

Zhu K, Prince RL. (2012). Calcium and bone. *Clin Biochem*, 45:936-42.

EK-1 HASTA ANKET FORMU

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA OSTEOPOROTİK KIRIK RİSKİ BELİRLENMESİ

1.Hasta no:

2.Ad- soyad:

3.Medeni hal: 1:evli 2:bekar 3:dul

4.Eğitim durumu: 1:okuryazar değil 2:okuryazar 3:ilkokul 4:ortaokul 5:üniversite ve üstü

5.Menopoz durumu: 1:Premenopozal 2:Postmenopozal

6.BMI:

FRAX kriterleri:

7.Yaş:

8.Cinsiyet: 1:K 2:E

9.Ağırlık (kg):

10.Boy (cm):

11.Geçirilmiş kırık: 0:H 1:E (Vertebra / Kalça / Diğer:.....)

12.Ebeveynlerde kalça kırığı öyküsü: 0:H 1:E

13.Mevcut sigara kullanımı: 0:H 1:E

14.Steroid kullanımı: 0:H 1:E

15.Romatoid artrit: 0:H 1:E

16.Sekonder osteoporoz: 0:H 1:E (tip 1 diyabet, <45y menopoz, uzun süre tedavisiz hipertiroidi, kronik kc hast)

17.Alkol tüketimi ≥ 3 birim/gün: 0:H 1:E

18.Femur boyun BMD (g/cm²): Hologic -

19.Hastalık süresi (yıl):

20.Steroid kullanım süresi (yıl):

21.Steroid dozu (mg/gün): <2.5 / 2.5-7.5 / >7.5

22.Eşlik eden ve ilaç aldığı başka sistemik hastalıklar: 1:DM 2:HT 3:1+2 4:KAH 5:1+4
6:2+4 7:1+2+4 8:Kapak hast/kalp yetm 9:Hipo/hipertiroidi 10:Kr. KC hast 11:Kr.Bb hast
12:Diğer romatolojik hast..... 13:Diğer.....

23.Halen kullandığı ilaçlar: 0:yok 1:düzenli düşük doz steroid 2:düzensiz steroid 3:MTX
4:SZP 5:MTX+1 6:SZP+1 7:MTX+SZP 8:MTX+SZP+1 9:OHKL 10:Biyojik
11:Biyojik+nonbiyojik 12:Leflunomid

24.Farmakolojik osteoporoz tedavisi: 0:yok 1:Ca+D vit 2:D vit 3:Bifosfonat

25.Hassas eklem sayısı (DAS 28 hesabına katılan):

26.Şiş eklem sayısı (DAS 28 hesabına katılan):

27.Hasta global ağrı değerlendirimi:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

28.DAS28 skoru:

29.Fonksiyonel evre (ACR 1991 revize kriterlerine göre):

1:g.y.a.nın tamamını yapabilir

2:g.y.a. yapabilir, sosyal faaliyet yapamaz

3:sadece k.b.a. yapabilir, iş-sosyal faaliyet yapamaz

4:tüm g.y.a.da kısıtlılığı var

30. Sedim:

31. CRP:

32.RF: + / - (.....)

33.CCP: + / - (.....)

34.Ca:

35.P:

36.Mg:

37.ALP:

38.Kemik spesifik ALP:

39.PTH:

40.25-OH vit D:

41.DEXA: 1:Hologic 2:Lunar 3:Diğer.....

42.BMD (g/cm²): L2-4(Lunar)/L1-4(Hologic):

43.BMD (g/cm²): Femur boyun:

- 44.BMD (g/cm²): Femur ward's:
- 45.BMD (g/cm²): Femur trochanter:
- 46.BMD (g/cm²): Femur total:
- 47.T skor: L2-4(Lunar)/L1-4(Hologic):
- 48.T skor: Femur boyun:
- 49.T skor: Femur ward's:
- 50.T skor: Femur trochanter:
- 51.T skor: Femur total:
- 52.Z skor: L2-4(Lunar)/L1-4(Hologic):
- 53.Z skor: Femur boyun:
- 54.Z skor: Femur ward's:
- 55.Z skor: Femur trochanter:
- 56.Z skor: Femur total:

HAQ

Aşağıdaki belirtilenleri yapabiliyor musunuz?

0: Kolay 1: Biraz zor 2: Çok zor 3: Hiç

Giyinme/Genel bakım

1-Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil olmak üzere kendi kendine giyinmek

2-Saç yıkamak

• Oturup Kalkma

1-Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkmak

2-Yatağa yatıp kalkmak

• Yemek Yeme

1-Bıçakla et kesmek

2-Dolu bir bardağı ağza götürmek

3-Açılmamış karton bir süt kutusunu açmak

• Yürüyüş

1-Düz yolda yürümek

2-Beş basamak merdiven çıkıp, inmek

• Hijyen

1-Kendi kendine yıkanıp kurulabilme

2-Küvette banyo yapabilmek

3-Tuvalete oturup kalkabilmek

• Uzanma

1-Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2.5 kg kadar ağırlığı alabilmek

2- Eğilip yerden bir giysiyi alabilmek

• Kavrama

1-Araba kapılarını açabilmek

2-Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabilmek

3-Muslukları açıp kapatabilmek

• Diğer Aktiviteler

1-Evin dışındaki işleri, örneğin alışveriş yapabilmek

2-Arabaya binip inebilmek

3-Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabilmek

SF-36 (Short Form 36)

Adınız Soyadınız: _____

Hasta # _____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Her hangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Mükemmel

Çok iyi

İyi

Orta (fena değil)

Kötü

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden çok daha iyi

Bir yıl öncesinden biraz iyi

Hemen hemen aynı

Bir yıl öncesinden biraz daha kötü

Bir yıl öncesinden çok daha kötü

SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3-Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir.

Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a)Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Ağır kaldırma ve yük taşıma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Tek bir merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Öne eğime, çömelme veya diz çökme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)İki kilometreden çok yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Bir kilometre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)100 metre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı veri

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı veri

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6-Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
- Çok az
- Orta derecede
- Epeyce
- Çok fazla

7-Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç olmadı
- Çok az
- Az
- Orta derecede
- Çok
- Pek çok

8-Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

- Hiç etkilemedi
- Biraz etkiledi
- Orta derecede etkiledi
- Epey etkiledi
- Çok etkiledi

GENEL SAĞLIK

9-Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunluk la doğru	Emin değilim	Çoğunluk la yanlış	Kesinlikle yanlış
a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Sağlığım mükemmel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DUYGULARINIZ

10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıt işaretleyin.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
a)Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Çok sinirli biri mi oldunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Mutlu bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Yorum:

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: MİNE KANTAR

Doğum yeri ve tarihi: Adapazarı - 14.01.1987

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Orhan Mah. Devran Cd. No:28 C Blok D:7 İzmit/Kocaeli
537-3063810

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2004 - 2010 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

1997 - 2004 Sakarya Anadolu Lisesi, Sakarya

1992 - 1997 Atatürk İlkokulu, Sakarya

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Ekim 2010 - Ocak 2011 Pratisyen Tabip

Eylül 2011 - ... Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Ekim 2010 - Ocak 2011 Sakarya 1 Nolu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu ve
Sakarya Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi - Pratisyen Tabip

Eylül 2011 - Nisan 2014 İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve
Araştırma Hastanesi - Asistan Doktor

Nisan 2014 - ... Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı - Asistan Doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yazıcı A, Yenihayat Kantar M, Çakmak Y, Mülayim S, Çatan FT, Yılmaz A, Cefle A.
Adalimumab Kullanmakta İken Guillian Barre Sendromu ile Başvuran Romatoid
Artritli Hasta: Olgu Sunumu. Türk Romatoloji Kongresi, 2013

VII- Bilimsel Etkinlikleri

XI. Medulla Spinalis Yaralanmaları Sempozyumu (17 Mart 2012)

24. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi (27 – 31 Mart 2013)