

T.C.
Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr.
Sadi Konuk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
Doç. Dr. Özlem HARMANKAYA KAPTANOĞULLARI
Çç Hastalıkları Klinik Şefi

Romatoid Artritli Hastalarda Osteoporozun Nedeni Olarak Menopoz Yaşının Değerlendirilmesi

(Uzmanlık tezi)

Dr. Hakan Yıldız
Tez Danışmanı
Uzm Dr Selda ÇELİK

İstanbul-2010

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları ihtisasım sırasında yetişmemde emeği geçen, deneyimi ve bilgileri ile bize yol gösteren, tıp mesleğini tanımamıza ve sevmemize yardımcı olan değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Özlem HARMANKAYA KAPTANOĞULLARI, Sn. Doç. Dr. Baki KUMBASAR ve Sn. Doç. Dr. Mesut BAŞAK'a;

Tezimin her aşamasında katkıda bulunan değerli uzmanım Sn. Uzm. Dr. Selda ÇELİK'e;

Hastane başhekimimiz Sayın Uzm. Dr. Zafer ÇUKUROVA'ya;

Eğitimim süresince bize destek olan değerli uzmanlarıma;

Sevgili kardeşlerim Dr.Eşref ARAÇ ve Dr.Uğur ÖNAL'a;

Berber çalışma inkarı bulduğum arkadaşlarım Dr.Mustafa EKİN, Dr.Necati ÇALIŞKAN, Dr. Esin GÜRKAN, Dr.Nurgül YAŞAR, Dr.Aydın ÇİLTAS, Dr.Hüseyin ÇEKMIŞ, Dr.Itır ŞİRİNOĞLU ve beraber çalıştığım Aile hekimi meslektaşları'ma;

Hemşire hanımlara, hastane personeline ve biricik ablamız Bircan'a;

Her zaman bana destek olan sevgili eşime, aramıza katıldığı süreden beri varlığı ile bizi mutlu eden oğluma, buralara gelmemde asıl emeği olan biricik annem babama ve kardeşlerime;

Teşekkür ederim.

KISALTMALAR

RA: Romatoid Artrit

PİF: Proksimal interfalangial

MKF: Metakarpofalangeal

MTF: Metatarsofalangial

DİF: Distal interfalangial

RF: Romatoid faktör

TNF: Tümör nekrozis faktör

IL: İnterlökin

HLA: Human Lökosit Antijen

CK: Kreatinkinaz

Ig M: İmmünglobülin M

Ig G: İmmünglobülin G

CRP: C-reaktif Protein

TNF-a: Tümör Nekrozis Faktör alfa

VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü

NSAİ: Non Steroid Anti İnflamatuar

11 b-HSD1: 11 b-hidroksisteroid dehidrogenaz 1

M-CSF: Makrofaj kolonize edici faktör,

RANK: Reseptör aktivator nükleer kappa B

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

Ft4: Serbest Tiroksin

Ft3: Serbest Triiyodo Trionin

TSH: Tiroid Stimulan Hormon.

Gp: Glikoprotein

İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları

DEXA: Dual-x-ray Absorpsiyometre

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	2
KISALTMALAR	3
TABLolar	5
ŞEKİLLER	5
ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	8
GENEL BİLGİLER	10
<i>ROMATOİD ARTRİT</i>	<i>10</i>
Tanım ve Tarihçe	10
Etiyoloji	10
Patogenez	13
Tanı Kriterleri	14
Klinik Bulgular	15
Romatoid Artrit'in Eklem Bulguları	16
Romatoid Artrit'in Eklem Dışı Tutulumları	20
Laboratuvar Bulguları	28
Erken Evre Bulguları	29
Geç Evre Bulguları	30
Topografik Özellikler	31
<i>TEDAVİ</i>	<i>32</i>
<i>MENOPOZ</i>	<i>41</i>
MATERYAL VE METOD	43
BULGULAR	45
TARTIŞMA	50
SONUÇ	51
KAYNAKLAR	52

TABLÖLAR

Tablo 1:Amerikan Romatizma Birliği'nin Romatoid Artrit tanısı için önerdiği gözden geçirilmiş kriterleri.....	14
Tablo 2:RA hastalarının demografik ve klinik özellikleri.....	45
Tablo 3:RA ve kontrol gruplarının ortalama menopoz yaşları.....	46
Tablo 4:Osteoporoz Görölme Durumuna Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi.....	46
Tablo 5:Osteoporoz Görölme Durumuna Göre DAS-28 ve HAQ Değerlendirmesi	47
Tablo 6:Osteoporoz Görölme Durumuna Göre Değerlendirmeler	48
Tablo 7:Osteoporoz Görölme Durumuna Göre Değerlendirmeler	49

şEKİLLER

şekil 1:parmaklar üzerinde romatoid nodüller	19
şekil 2:RA'ya bağlı multipli pulmoner nodul	21
şekil 3:IL-6 kemik yıkımı üzerine etkisi (M-CSF makrofaj kolonize edici faktör,RANK nükleer faktör KB'nin reseptör aktiviteörü).	26
şekil 4:IL-6'nın sinyal yolu. IL-6 mebrana bağımlı veya soluble IL-6 reseptörlerine bağlanır (mIL-6R veya sIL-6R) her iki reseptör gp-130 aktiveştirip intrasellüler sinyalli başlatırlar	27
şekil 5:Osteoporoz görölme durumuna göre tiroid dağılımı.....	49

Romatoid Artritli Hastalarda Osteoporozun Nedeni Olarak Menopoz Yaşının Değerlendirilmesi .

Özet

Giriş ve amaç

Romatoid Artrit (RA) nedeni bilinmeyen, sinovyal hücre proliferasyonu ve inflamasyonunun eklemlerde destrüksiyon yapması ile karakterize kronik, otoimmün bir hastalıktır. Osteoporoz RA'lı hastalarda en sık eşlik eden komorbid durumlardan biridir. RA'lı hastalarda hastalığın otoinflamatuar doğası ve kullanılan ilaçların menopoz yaşına etkisi tam olarak bilinmemektedir. RA' de osteoporozun sık görülme nedeninin erken menopoz yaşı olup olmadığını ve bu hastalardaki menopoz yaşının hastalık aktivitesi, süresi ve kullanılan ilaçlarla ilişkisini araştırmak amacıyla, RA'lı hastaların menopoz yaşlarını birinci derece yakınları ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırdık.

Materyal ve metot:

01 Ocak 2009 – 01 Ekim 2009 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi romatoloji polikliniğinde kayıtlı postmenopozal RA hastaları 67 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak hastaların postmenopozal birinci derece yakınları (kız kardeş veya anne) (n=42), sağlıklı postmenopozal hastane personeli (n=58) ve bu personelin postmenopozal birinci derece yakınları (kız kardeş veya anne) (n=30) çalışmaya alındı. Hastaların ve kontrol gruplarının menopoz yaşları kişilerin kendilerinden öğrenildi. RA'lı hastaların menopoz yaşları birinci derece yakınları ve sağlıklı kontrollerin menopoz yaşları ile karşılaştırıldı.

Bulgular

RA ortalama yaşı 57.6 ± 8.4 , ortalama hastalık süresi $10(0.6-20)$ yıl), hastaların $33(48.5)$ RF pozitif idi. HAQ skoru 3.12 ± 2.32 ve DAS-28 skoru 4.7 ± 1.6 idi. RA'lı hastaların postmenopozal birinci derece yakınlarının menopoz yaşları arasında fark yoktu (Sırasıyla $46,6 \pm 4,6$; $47,1 \pm 4,9$; $p=0,653$). RA menopoz yaşı ile hastalık süresi, DAS 28, HAQ skoru, steroid kümülatif dozu ve VKİ arasında korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,116$, $p=0,372$, $p=0,365$, $p=0,209$, $p=0,289$). Ayrıca RF pozitifliğinin, erozyon varlığının ve sigara kullanımının menopoz yaşına etkisi bulunmadı (Sırasıyla $p=0,314$, $p=0,945$, $p=0,780$). Osteoporoz ile RA menopoz yaşı arasında ilişki yoktu ($p=0,948$).

Sonuç:

Bizim çalışmamızda RA'lı hastaların menopoz yaşı normal popülasyondan ve 1. derece yakınlarından farklı bulunmamıştır. Hastalığın menopoz yaşı üzerine etkisiz olduğunu tam olarak söyleyebilmek için daha büyük sayıda hasta gruplarında yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Evaluating the Menopause Age as the Reason of Osteoporosis in Patients who have Rheumatoid Arthritis

Summary

Introduction and Aim

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic, autoimmune disease which is characterized with an unknown etiology of destruction in arthrosis caused by the synovial cell proliferation and inflammation. Osteoporosis is the most frequent comorbid situation for RA patients. For the patients who have RA, the auto-inflammatory nature of the disease and impact of the used medications on menopause age is not known. To determine if the reason of frequent occurrence of osteoporosis in RA patients is the early menopause age, and the relation between menopause age and disease's activity period and the used medications, we have compared the menopause ages of RA patients with first degree relatives and healthy control cohorts.

Material and method:

67 RA postmenopausal patients have been enrolled in Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital rheumatology polyclinic between the dates of 01 January 2009 – 01 October 2009. As the control group, the first degree postmenopausal relatives of the patients (sister or mother) (n=42), healthy postmenopausal hospital personnel (n=58) and first degree postmenopausal relatives of these personnel (sister or mother) (n=30) have been included in this study. Menopause ages of the patients and their first degree relatives is asked to themselves. Menopause ages of RA patients have been compared with the menopause ages of their first degree relatives and healthy control persons.

Symptoms

Average RA age was 57.6 ± 8.4 , average disease period was 10 years (0.6-20 years), 33 of these patients (48.5) were RF positive. HAQ score was 3.12 ± 2.32 and DAS-28 score was 4.7 ± 1.6 . There were no differences between menopausal ages of the first degree relatives of RA patients (respectively 46.6 ± 4.6 ; 47.1 ± 4.9 ; $p=0.653$). There was no correlation between RA menopause age and disease period, DAS 28, HAQ score, steroid cumulative dosage and VKI (respectively $p=0.116$, $p=0.372$, $p=0.365$, $p=0.209$, $p=0.289$). Besides that, no effect is found on menopause age related with the RF positivity, erosion existence and smoking cigarettes (respectively $p=0.314$, $p=0.945$, $p=0.780$). There was no relation between osteoporosis and RA menopause age ($p=0.948$).

Conclusion:

In our study, the menopause ages of RA patients is not found different from normal population and their 1st degree relatives. It is necessary to make larger scaled advanced studies to set out in full that the disease is ineffective on menopause age.

GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA) nedeni bilinmeyen, sinovyal hücre proliferasyonu ve inflamasyonunun eklemlerde destrüksiyon yapması ile karakterize kronik, otoimmün bir hastalıktır (1) (2). Bununla birlikte romatoid nodül, akciğer tutulumu, hematolojik tutulum, kardiyovasküler hastalıklar, sistemik vaskülit ve göz bulguları gibi eklem dışı bulgular görülebilir (3).

Osteoporoz RA'lı hastalarda en sık eşlik eden komorbid durumlardan biridir (4). Ülkemizde 50 yaş üstü kadınları içeren bölgesel düzeydeki bir toplum çalışmasında osteoporoz prevalansı %22.4 oranında (5) iken, değişik toplumlarda RA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda %10-56 arasında bulunmuştur (6) (7).

Osteoporoz için major risk faktörleri, yaşlanma, düşük vücut kitle indeksi, geçirilmiş kırık öyküsü, ciddi immobilité, sedanter yaşam tarzı ve kronik glukokortikoid kullanımıdır. Diğer önemli risk faktörleri, sigara, aşırı alkol ve kafein kullanımı, romatoid artrit, ailede (annede) kırık (kalça) öyküsü, erken menopoza (<45 yaş), geç menars, nulliparite, diyetle düşük kalsiyum alımı, vitamin D eksikliği, antikoagülanlar, kemoterapi, kronik fosfat bağlayıcı antiasitler ve tiroit tedavisidir (8) (9) (10) (11).

RA olgularında görülen osteoporozun nedenleri arasında azalmış fiziksel aktivite, steroid tedavisi ve hastalık aktivitesi sayılmaktadır (12). Ayrıca RA'nın patogeneğinde rol oynayan pro-inflamatuar sitokinlerden interlekin-6 (IL-6)'nın osteoklastların yol açtığı kemik resorpsiyonunun güçlü bir stimülatörü olduğu ve kronik inflammatuar durumlarda osteoporozun patogeneğinde merkezi bir rol oynadığı gösterilmiştir. RA'lı hastalarda osteoporozun gelişiminde menopozal durumun önemli bir belirleyici olduğu, östrojenin IL-6 sentezini yavaşlattığı ve postmenopozal

durumda serumda ve kemik hücrelerinde IL-6 seviyelerinin arttığı belirtilmiştir (13) (14).

Osteoporoz gelişimi ile erken menopoş yaşı arasında bir ilişki olduğu bilinmektedir (15). Kadınlarda, menopoş sonrası östrojen eksikliğine bağılı hızlı kemik mineral kaybı olduğu gösterilmiştir. Menopoş sonrası ortalama kemik kaybı ilk 6 yıl için % 3,9 iken bunu izleyen yıllarda % 1 dolaylarında bulunmuştur (16).

Menopoş yaşı genetik olarak tespit edilir ve ırk, sosyoekonomik durum, gebelik sayısı, oral kontraseptif kullanımı, eğitim, alkol tüketimi, menarş yaşı veya son gebeliğin tarihinden etkilenmemektedir. Ancak sigara içenlerde, histerektomi geçirenlerde ve doğum yapmamış kadınlarda, X kromozomundaki delesyonlar, otoimmünite, infeksiyon, radyoterapi, kemoterapi, metabolik nedenler, ilaç kullanımı (siklofosfamid) durumlarında daha erken ortaya çıkabilir (17) (18).

RA" lı hastalarda hastalığın otoinflamatuar doğası ve kullanılan ilaçların menopoş yaşına etkisi tam olarak bilinmemektedir. RA" da osteoporozun sık görülme nedeninin erken menopoş yaşı olup olmadığını ve bu hastalardaki menopoş yaşının hastalık aktivitesi, süresi ve kullanılan ilaçlarla ilişkisini araştırmak amacıyla, RA" lı hastaların menopoş yaşlarını birinci derece yakınları ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırdık.

GENEL BİLGİLER

ROMATOİD ARTRİT

Tanım ve Tarihçe

RA, birden çok eklemi aynı anda tutan, kronik seyirli, etiyolojisi bilinmeyen, inflamatuvar karakterde, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Tüm dünyada bütün ırk ve etnik gruplarda görülür (19).

Değişik popülasyonlarda prevalansı %0.3 ile %2.1 arasında değişmektedir (20). Her yaşta ortaya çıkmakta ise de, 35-60 yaş grubunda daha sık rastlanır. Kadınlarda, erkeklere oranla 2-3 kat daha fazla görülür (21) (22).

Romatoid artrit tanımı ilk olarak 1859'da Garrod tarafından ortaya atılmıştır. Fakat bu tanım o dönemde sadece inflamatuvar poliartriti değil, poliartiküler osteoartriti de içermektedir (23). RA 1922'de sadece inflamatuvar poliartritleri içine alacak şekilde kullanılırken, 1972 ve 1987'de psöriatik artrit vb. seronegatif artritler bu kapsamdan çıkarılmıştır.

Etiyoloji

RA'nın nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Etiyolojide rol oynadığı tahmin edilen faktörler; genetik faktörler, immün sistem bozukluğu, infeksiyonlar, stres, cinsiyet, travma, endokrin ve çevre faktörleridir (19).

İnfeksiyon

RA'nın etiyolojisinde infeksiyöz ajanların rol oynadığına dair kesin kanıtlar yoktur. Ayrıca yeni başlayan hastalığı olan vakalarda da, hastalığın başlangıcından önce

enfeksiyon oranlarında herhangi bir artış saptanmamıştır (24) Bu gözlemlere rağmen, enfeksiyöz ajanlar RA" in potansiyel nedeni olarak düşünölmeye devam edilmiştir. Hayvan modellerinin sonuçları, spesifik ajanların sinovyumdan izolasyonu ve enfeksiyöz ajanların antijenik komponentleri ile sinovyum ve kıkırdak arasındaki benzerlik RA etiyoöojisinde enfeksiyöz ajanların rolü olabileceğini düşünödmektedir (25).

Ölk yıllarda hastalığın piyogenik enfeksiyonlar ile ilgili olabileceği düşünölmüşse de bugün bu görüşten uzaklaşımıştır (19). Epstein-Barr virüsü, 1975 yılından bu yana gündeme gelmiştir. RA"lı olguların serumlarında, Epstein-Barr virüsü antijenlerine karşı yüksek oranda antikor titreleri tespit edilmiştir (26). Parvovirüslerin RA" daki rolleri tam belli değildir. Bir vaka kontrol çalışmasında, RA"lı kadınlarda Human Parvovirus B19" a karşı yüksek oranda antikor titreleri saptanmıştır (27). Bunların dışında Proteus, Sitomegalovirus, Mikoplazma gibi enfeksiyöz ajanlarla ilgili yapılan serolojik çalışmalar net sonuçlar vermemiştir (28).

Lentivirüsler, retrovirus ailesinin bir üyesi olup çok zor saptanabilen ve infekte hücrenin bulunup pek gösterilemediği virüslerdendir. Koyunlarda lentivirüs enfeksiyonu sonucu deformiteye yol açan artrite rastlansa da lentivirüsleri RA" in nedeni olarak göstermek zordur. Patogeneğinde infekte monositlerin sinovyumda göç etmesi ve bunların lenfosit ve diğer hücrelerin birikimine yol açarak, artrite yol açması olasılığı üzerinde durulmaktadır (19).

Isı şok proteinlerinin(HSP) de RA patogeneğinde yeri olabileceği son yıllarda tartışılmaya bağlanmıştır. Strese yanıt olarak hücreler tarafından salınan bu proteinler 60-90 kD ağırlığındaki aminoasit zincirlerinden oluşmaktadır. Hücreleri ısı, bakteri ve oksijen radikallerinden korurlar. Mikobakterium tüberkülozisin bazı HSP"leri ile insan HSP"leri arasında %65'e varan oranlarda benzerlik vardır. RA"lı olgularda mikobakteriyel HSP"ye karşı oluşan antikor düzeyinde özellikle sinoviyal sıvıda artış saptanmıştır.

Burada da moleküler benzerlik olayı gündeme gelmektedir. Ayrıca HSP'nin süperantijen gibi bir etkisi zayıf da olsa gündemdedir (19).

Genetik faktörler

Daha önce yapılan çalışmalar, RA'nın oluşumunda genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmüştü de bunun tam mekanizması yeni anlaşılmaktadır. Tek yumurta ikizlerinde hastalığın ikinci ikizde çıkma şansının, çift yumurta ikizlerine göre 5 kat daha fazla oluşu genetik faktörün önemini göstermektedir. Ancak tek yumurta ikizlerinde hastalığın iki ikizde birden çıkma olasılığının %50'nin çok altında olması, etyopatogenezinde genetik dışındaki faktörlerin de önemli olduğuna işaret etmektedir (29).

RA, insan lökositlerindeki majör histokompatibilite kompleksi antijenlerinden HLA DR4 ile kuvvetli bir ilişki göstermektedir. HLA DR4 içerenlerde RA riski, göreceli olarak 3-6 kez daha fazladır. Yine HLA-DR1 de risk faktörü olarak görünürken, HLA-DR2 ve HLA-DR2-DR3 gibi kombinasyonlar riski azaltıcı görülmektedir. HLA-DQW7 ise RA'nın ağır seyretmesine yol açar olarak kabul edilmektedir. Beyaz ırk ile birçok dünya toplumunda rölatif risk 6 civarında iken Yunan, gili ve Kuveyt halkı için daha düşük; İsraili yahudiler, Yakima kızılderilileri ve Bengalliler için ise anlamsız bulunmuştur. Öte yandan İsraillilerde DR1, Bengalli ve İspanyollarda DRw10, Japonlarda Dw15 ve Yakima kızılderililerinde ise Dw16'nın rölatif riskleri yüksek bulunmuştur. Bugün için, hastalığa yatkınlık ve ağırlığı saptayan faktörün DRB1 geninin DRB1 zincirinin 3. açırı değişken bölgesinde bulunan ve romatoid epitop veya sekans motifi denen bölümü ile bağlantılı olduğu kabul edilmektedir. Bu epitop DR4 ve nonDR4 genleri ile kodlanır (29).

Cinsiyet

Patogeneze cinsiyet üzerinde çok durulmuştur. Hastalığın daha çok kadınlarda görülen bir hastalık olması(3/1),hamilelikte RA'lı hastaların %75 'e varan oranda iyileşme ve remisyon göstermesi bu savı desteklemiştir. Ancak, hamilelik sonrası olguların %80-90' ında olay tekrar alevlenmektedir. Östrojenlerin T lenfositler üzerine çoklu aktive edici etkiler göstermeleri ve nötrofil aktivasyonunu baskılamaları bilinmesine karşın, RA patogenezindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır.

Patogeneze

RA' da primer inflamasyon eklem içinde sinovyumda olur. Dolayısıyla sinovite yol açan bir hastalıktır. Anatomik olarak, normal sinovya iki kısımdan oluşur. Bunlar eklem aralığına bakan 1-2 hücreden oluşan bazal membransız, ince intimal tabaka ve az sayıda hücre ve daha çok damarsal yapılar içeren subintimal tabakadır. Subintimal tabakada daha çok kollajen, glikozaminoglikan ve fibronektin bulunur. İntimal tabakadaki sinovyal hücreler makrofajlara özgü davranışlara sahiptirler ve T hücrelerinin mediatörleri olarak görev yaparlar. Normal sinovya romatoid sinovyaya döndüğünde bu hücreler allojenik T hücre aktivasyonunda son derece etkili olurlar (30).

Romatoid sinovyumda ilk olarak sinovyal mikro dolaşımda tıkanma, hücre şişmesi ve hücreler arası mesafede artış görülür. Önce T hücrelerinin ağırlıkta olduğu bir hücre artışı olur. Sonraları makrofaj ve dendritik hücre akını ve bunların salgıladığı sitokinlerde artış olur. Neticede inflamasyon artar, sinovyum hipertrofik bir hale gelir ve yavaş yavaş kıkırdığı aşındırmaya başlar. Oluşan romatoid sinovyal sıvının lizozomal enzimler ile dolu olduğu ve bu enzimlerin normal tavşan eklemlerine enjekte edilmesiyle hem enflamasyonu hem de kıkırdak hasarını alevlendirdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (31). Sinovyal hücrelerde artmış inflamasyon ve bunlara bağlı olarak proliferen olmuş sinovyal oluşumlara pannus denir. Eklem anatomisinin bozulmasında ve hastalığın yol

açtığı deformitelerin oluşmasında pannüsler önemli rol oynar. Romatoid sinovyum ve pannusun önemli bir diğer özelliği de yeni damar oluşumudur. Burada bulunan makrofaj, fibroblast ve lenfosit gibi çeşitli hücreler anjiogeneze rol oynarlar. Tedavide kullanılan non steroid anti inflamatuvar ilaçların, steroidlerin ve ikinci basamak ilaçların anjiogenezi inhibe ettikleri anlaşılmıştır (32).

Tanı Kriterleri

RA tanısı esas olarak klinik bulgularla konur. Amerikan Romatizma Birliği tarafından epidemiyolojik çalışmalar için bir grup kriter belirlenmiştir(Tablo 1). Bunların en sonuncusu 1988'de yayınlanmış ve 1958'de yayınlanan kriterlerin yerini almıştır (33).

Kriter	Tanım
1.Sabah sertliği	Maksimum düzelme öncesinde en az bir saat süren, eklemden veya eklem çevresindeki sabah sertliği
2.Üç veya daha fazla bölgede artrit	En az üç eklem alanında (sağ veya sol proksimal interfalangial(PGF), metakarpofalangial(MKF), el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, metatarsofalangial(MTF) eklemlerde) aynı anda yumuşak doku şişmesi veya sıvı olması
3.El eklemlerinde artrit	El bileği, MKF veya PGF eklemlerde olmak üzere en az bir alanda şişme
4.Simetrik artrit	Aynı eklem alanlarının bilateral tutulumu (MKF, MTF veya PGF eklemlerde bilateral tutulum varsa tam simetri şart değildir)
5.Romatoid nodüller	Kemik çıkıntılar veya ekstensör yüzeyler üzerinde ya da jukstaartiküler bölgede subkütan nodüller olması
6.Radyografik değişiklikler	Posteroanterior el veya el bileği radyografilerinde tutulan eklemde yakın bölgede erozyonlar veya belirgin kemik dekalsifikasyonları (tek başına olan osteoartritik değişiklikler kabul edilmez)
7.Serum RF pozitifliği	Anormal düzeylerde pozitif olması(Çalışılan metod ne olursa olsun, sağlıklı bireylerin %4"ünden daha azında pozitif olmalı)

Tablo 1:Amerikan Romatizma Birliği'nin Romatoid Artrit tanısı için önerdiği gözden geçirilmiş kriterleri.

Bu kriterlerden en az dört tanesi (ilk 4 kriter için en az altı haftadır mevcut olması şartıyla) bulunuyorsa romatoid artrit var demektir." Arnett FC; Edworthy Sm, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum 1988; 31:315-324."den adapte edilmiştir.

Klinik Bulgular

RA"nın başlangıçtaki klinik özellikleri hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastalık sadece eklemleri değil, kaslar, hematolojik sistem, karaciğer, akciğer, kalp, göz, böbrekler ve damarlar da dahil olmak üzere birçok organ ve sistemi tutabilir (34) (35). Bu hastalıktaki mortalite oranı genel popülasyondan daha fazladır (36) (37).

Hastaların %70'inde birkaç hafta ve hatta aya yayılan sinsi bir başlangıç söz konusudur. Bu süre içerisinde hafif bir ateşin de eşlik ettiği halsizlik, yorgunluk ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan semptomlar görülebilir. Zamanla artraljiler, sabah tutukluğu ve eklemlerde şişlikler oluşur. Tutulan eklem sayısı da giderek artar. Hastalar, giderek günlük işlerini yapmada aşırı zorlandıklarını ve eklem fonksiyonlarının azaldığını fark ederler (38).

Hastaların %20 kadarında da akut bir başlangıç vardır. Bir gün önce asemptomatik olarak yatan kişi, ertesi gün yaygın eklem ağrıları, şişlik ve sabah tutukluğu nedeni ile yataktan kalkamaz. Bu tür başlangıç hastalığın ilk günlerinde ayırıcı tanı da güçlükler yaratır (38).

Tek veya az sayıda eklemi tutan başlangıç, nadir görülen başlangıç şekillerinden biridir. Bu tür başlangıç daha çok genç kadın hastalarda görülür. Diz veya dirsek gibi bir veya birkaç eklem kronik veya aralıklı tutulumu vardır. Genellikle akut faz yanıtı yoktur ve romatoid faktör(RF) negatiftir. Diğer hastalıkları dışlamak için sinovyal biyopsi gerekebilir (38).

Sistemik başlangıç, daha çok orta yaşta erkeklerde görülen bir başlangıç şeklidir. Ağırlıklı bulgular eklem dışındadır ve ateş, anemi, kilo kaybı, halsizlik, kas ağrıları, plörezi, perikardit, döküntü ve organ büyümeleri görülür. Teşhis poliartritin yerleşmesi ve malignite dahil diğer nedenlerin dışlanması ile konulur (38).

Palindromik başlangıç ise ortalama iki-üç gün süren, düzensiz aralıklar ile tekrarlayan akut mono veya oligoartiküler artrit ile karakterizedir. Tutulan eklemler genellikle eritemlidir ve bu da gut tanısına yol açar. Ataklar sırasında akut faz yanıtı vardır ancak ataklar arasında normal bulunur. Bu tür başlangıç gösteren hastaların yarısında bir kaç aydan 20 yıla kadar değişen süre içinde klasik romatoid artrit tablosunun oturduğu bildirilmiştir (38).

Polimiyaljik başlangıç, ileri yaştaki kişilerde görülür. Sabah tutukluğu ile omuz ve kalça çevrelerinde ağrı ön plandadır. Zaman içinde eklem bulgularının yerleşmesi ile tanı konur (38).

RA" da eklem belirtileri en sık rastlanan belirtilerdir. Sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik görülür. En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangial, proksimal interfalangial ve el bilekleri eklemleri gelir(%70-90 arasında).Dizler, dirsekler ve metatarsofalangial eklemler de %60"ların üzerinde bir oranla olaya katılırlar. Kalça ve omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölgede de özellikle C1 ve C2 daha az tutulan eklemlerdir. Temporomandibuler eklem tutuluşu nispeten az oranda görülmesine karşın, başşangıçta hastanın yanlış başvurularına sebep olabilir. Dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve distal interfalangial(DİF) eklemlerin tutulması olağan değildir. Kalça eklemleri de seyrek olarak tutulur (19).

Romatoid Artrit'in Eklem Bulguları

1-Sabah tutukluğu

Eklemlerde tutukluk RA" nın en temel semptomlarından biridir. Günün erken saatlerinde belirir ve iş gücünü etkiler.1-2 saatten önce düzelmez. Sabah tutukluğuna sinovyumdaki inflamasyon ve ödemin neden olduğu düşünülmektedir. Süresi ise inflamasyonun derecesi ile ilgilidir. Hastalığın remisyon döneminde gerileyip kaybolmaktadır (30) (39) (40).

2-Sinoviyal inflamasyon

Sinovitin klinik bulguları silik veya sübjektif olabilir. Ağrılı, şiş ve kızarıklık, sıcak eklemler genellikle inflamatuvar sinovitin en aktif fazında görülür. Ağrı RA"lı hastaların en önemli problemidir. Eklem hassasiyeti direk palpasyonla tespit edilir. Boyun, omuz, kalça gibi direk palpasyonu zor olan eklemlerde hareketle olan ağrı eklem hassasiyetine işaret eder. Şişlik en kolay MKF, PöF, dirsek, ayak bileği, MTF ve diz eklemlerinde fark edilir. RA" da hastalığın geç döneminde inflamasyon bulguları silik olabilir. Bunun nedeni kronik inflamasyona bağlı olarak sinoviyumun damarlanmasının azalması ve yerini granülasyon dokusu ve fibrozisin almasından kaynaklanır. Buna karşılık sabah tutukluğu, halsizlik, yorgunluk, anemi, yüksek sedimantasyon, radyolojik eklem harabiyetinin progresyonu dikkat çekicidir. Kıkırdak kaybı ve periartiküler kemikte erozyon yapısal hasarın karakteristik bulgularıdır (30) (39) (40).

3-Eklem deformitesi

RA" da eklem deformitesi çeşitli mekanizmalar ile oluşur. Hepsinde ortak olan sinovitle olan ilişki ve hastanın eklemi, ağrıyı en az hissettiği pozisyonda tutmaya çalışmasıdır. Diğerleri ise kıkırdak ve kemik harabiyeti ile tendon, bağ ve kaslarda. Eklemdeki inflamasyon tendon kılıflarının iltihabına da neden olur. Bu da kılıfta kalınlaşmaya, tendon nodüllerinin oluşmasına ve tendon rüptürlerine neden olur (30) (39) (40).

Spesifik eklemlerdeki bulgular

1-Boyun omurları: RA"lı hastaların üçte birinde tutulum mevcuttur. En sık atlantoaksiyel(C1-C2) eklem tutulumu görülür. C1-C2 tutuluşu, 4 ayrı formda gelişebilir:

a-Anterior atlantoaksial sublüksasyon: C2 odontoidi ile C1 arkı arasındaki aralığın 3 mm"den daha fazla olması ile saptanır. Sublüksasyonun mekanizması, C1 anterior arkı

ile odontoid arasındaki eklem sinovyasında proliferasyon oluşması sonucu transvers ve alar ligamanların yırtılma ve zorlanmalarıdır.

b-Vertikal atlantoaksial sublüksasyon: C1ve C2 arasındaki lateral artikülâsyonların kollapsı ile oluşur. Odontoidin yukarı doğru yükselmesi nedeniyle, beyin sapını etkileme şansı yüksektir.

c-Lateral atlantoaksial sublüksasyon: Rotatuar bir tiptir.Lateral eklemlerin tek taraflı olmasıyla oluşur.

d-Posterior atlantoaksial sublüksasyon: Odontoidin destrüksiyona uğraması veya aksisten kırılarak ayrılması ile oluşur.

Klinik olarak servikal sublüksasyonun en erken ve olağan belirtisi, oksiputa doğru yayılan ağrıdır. Daha az olarak yavaş seyreden spastik kuadriparezi ve ellerde ağrısız duyu kaybı yer alır. Ayrıca medüller disfonksiyon gezici epizotlar halinde görülebilir. C2-C3 ve C3-C4 arasındaki faset eklemler de tutulabilir. Ayrıca pannusun foramen Luschka'dan girerek diski tutması ile romatoid diskit oluşabilir (19).

2-Omuz: En sık tutulan eklemlerdendir. Eklem hareketinin kaybı aktif artrit gelişiminin bir bulgusudur. Hastalar ağırları nedeniyle eklem hareketlerini azalttığından kolayca donuk omuz(frozen shoulder) sendromu gelişebilir (30).

3-Dirsek: Sık tutulan bu eklemlerde ağrı ve şişlik dışında ekstansiyon kusuru ilk belirtilerden biridir. Ancak fleksiyon kusuru eşlik etmedikçe günlük aktivitelerde bir azalma görülmez. Olekranon bursasının tutulumu sıktır. Romatoid nodüller en sık bu bölgede görülür (38).

4-El bileği ve eller: RA en zengin ve karakteristik değişikliklerini el ve el bileklerini simetrik tutması sonucu yapar. Erken dönemde, ekstansör ve fleksör tendonlarda ağrılı şişmeler(tenosinovit), metakarpofalangial eklemlerin şişmesi sonucu yumruk yapıldığında bu bölgedeki girintilerin kaybolması, proksimal interfalangial eklemlerin iç şeklinde şişmeleri, ulnar stiloid çevresinin şişmesi ile bu bölgenin düzleşmesi görülür. Bir diğer

erken dönem bulgusu, el bileğindeki sinovite bağlı olarak medyan sinirin sıkışması sonucu gelişen karpal tünel sendromudur. Distal interfalangial eklemlerin tutulması seyrek ve bu özellik, osteoartroz ve psoriatik artritten ayırmada yardımcı olur. Hastalığın ilerlemesi sonucu klasik geç dönem deformiteleri gelişir. Bunlar, el sırtının kas atrofisi sonucu iç bükey bir görünüm kazanması, metakarpofalangial eklemlerde subluksasyon, parmakların metakarpofalangial eklemlerden itibaren ulnar tarafa doğru çarpılmaları (ulnar deviasyon; %45 şekil); proksimal interfalangial eklemlerde hiperekstansiyon ve distal interfalangial eklemlerde fleksiyon ile kendini belli eden kuğu boynu deformitesi (%20), veya bunun tam tersi olan düğme iliği deformitesi (%10) ve başparmakta Z deformitesi (%40) olarak tanımlanan şekil bozukluklarıdır. Ayrıca ekstansör tendonlarda gevşeme ve/veya kopma sonucu düşük parmaklar görülebilir (38).



Şekil: Romatoid Artritte eklem bulgusu ulnar deviasyon

5-Kalça: Hareket ve yük binmesi ile ağrı oluşması ve hareket kısıtlılığı kalça ekleminin tutulumunu gösterir. Kıkırdak harabiyeti diğer eklemlerden daha hızlı ilerler (30).

6-Diz: Sık tutuldukları gibi hastaların % 15 kadarında ilk tutulan eklemlerdir ve bu hastaların büyük kısmı da tanıdan önce bir menisküs operasyonu geçirmiş olurlar. RA, dizlerin her iki kompartımanını tutması ile sadece medial bölümü tutan osteoartrozdan ayrılır. Diz tutulmasında karşılaşılabilecek bir durum, sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru uzanması sonucu gelişen Baker kistidir. Diz arkasında sert bir şişlikle kendini belli eden bu kist, diz içi basıncının artışı sonucu rüptüre olabilir. Sinovyal sıvının bu şekilde açığa çıkarak bacağın aşağılarına doğru ilerlemesi ile tromboflebiti andıran bir durum gelişebilir (38).

7-Ayaklar: Ayaklar, hastaların %20'sinde ilk tutulan eklemlerdir. Yük taşımaları nedeni ile bu eklemlerin tutulması üst taraf eklemlerine göre daha fazla ağrı ve hareket kısıtlılığına yol açar. Ayaklarda en sık metatarsofalangial, daha sonra subtalar ve en az da tibiotalar eklemler tutulur. Medial malleolun hemen arkasında bulunan ve posterior tibial sinirin geçtiği tarsal tünelin sinovit sonucu sıkışması ile ayak tabanında yanma ve uyuşmalar görülebilir. Metatarsal eklemlerin tutulması sonucu ayak ön kısmında genişleme, halluks valgus ve çekiç parmak şeklinde deformiteler geç dönem belirtileridir. Ayak statığının bozulması sonucu gelişen kallus, bunyon ve kronik fistüller yürümeyi oldukça zorlaştırır (38).

Romatoid Artrit'in Eklem Dışı Tutulumları

1-Subkutan Nodüller: Subkutan nodüller seropozitif hastaların % 20'sinde görülürken, seronegatif olanlarda daha nadirdir. Bu nodüller hastalığın aktivitesini gösterir ve ağır olgularda daha sıktır (41). Nodüller daha çok dirsek ekstensör yüzü, parmak eklemleri, oksipital bölge, sakrum ve aşil tendonu gibi basınç alanları üzerinde yer alır(şekil). Nodüller ağrısız, sert ve sıklıkla alttaki periosta yapışık şişliklerdir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar ile tedavi sırasında hastalık aktivitesinde gerilemeye

paralel olarak ufalır hatta kaybolabilirler. Fakat metotreksat ile tedavi sırasında hastalık aktivitesi gerilese bile nodüllerde büyüme olabilmektedir (42) (43).



Şekil 1:parmaklar üzerinde romatoid nodüller

2-Karaciğer Tutulumu: Aktif RA" da karaciğer enzimlerinde özellikle serum glutamik oxaloasetik transaminaz ve alkalen fosfatazda yükselmeler görülebilir (44). Romatoid. inflamasyonun kontrol altına alınmasıyla karaciğer enzimlerindeki yükseklik normale döner. Non- steroidal anti inflamatuvar(NSAİ) ilaç kullanımı ile karaciğer enzimlerinde yükseklik görülebilirse de genellikle ilaç kesildikten sonra normale döner ve nadiren ciddi karaciğer bozukluğuna yol açar. Felty sendromunda hastaların % 65"inde karaciğer tutulumu vardır.Bu sendromda karaciğer enzimleri normal olsa bile histolojik bozukluklar olabilir (45).

3-Hematolojik Anormallikler: RA" da eklem tutulumunun şiddeti ile ilişki gösteren çok nedenli bir anemi görülür. Anemi genellikle normokrom, normositerdir. Demir kullanımının bozulması, inefektif eritropoez, eritropoietin seviyesinde ve kemik iliğinin eritropoietine duyarlılığında azalma, eritrosit yaşam süresinin kısalması, lenf düğümlerinde eritrosit fagositozunun artması anemiye katkıda bulunan sebeplerdir (46). Ayrıca tümör nekrozis factor alfa(TNF-alfa), interlökin 1 beta, interlökin 6(IL-6) gibi

proinflamatuvar sitokinlerin, kemik iliğindeki eritrosit öncülleri üzerine direk etki ederek RA" da anemi gelişmesi üzerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (47) (48). Tedavide eritropoetin uygulanması ile hastalık aktivitesinin etkilenmeden kırmızı küre sayısının arttığı görülmüştür (49). Trombositoz aktif RA" da sık görülür. Trombositozun derecesi aktif sinoviti olan eklem sayısı ile ilişkilidir. Mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak trombositoz trombotik olaylarda artışa yol açmadığı gibi neoplaziye de işaret etmez (46).

Trombositopeni RA" da nadir görülür ve genellikle ilaçlara ya da Felty sendromuna bağlıdır. RA" da koagülasyon inhibitörlerinde artma ve nadir olarak da hiperviskozite görülebilir. Hiperviskozite sendromu daha çok RF yüksekliğinde ortaya çıkar ve damarlarda tıkanmayla birlikte nörolojik komplikasyonlara yol açabilir (46).

RA" da görülen eozinofilinin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ömmün komplekslerin eozinofiller için kemotaktik olduğu ve sitokinlerin eozinofil yapımını uyardığı bilinmektedir. Eozinofili genellikle yüksek RF titresi, artmış serum gama globülinleri ve azalmış serum komplemanları ile birliktelik gösterir. Altın tuzları başta olmak üzere tedavide kullanılan bazı ilaçlar da eozinofiliye yol açabilir. RA" da görülen pulmoner komplikasyonlar eozinofili ile ilişkilendirilmiştir (50).

Aktif RA hastalarında lenfadenopati sıktır ve genellikle aksiller, inguinal ve epitrokleal bölgelerde görülür. Bu lenfadenopatiler genellikle mobildir ve hassas değildirler. Hastalık aktivitesi kontrol altına alındıkça lenfadenopati de geriler. Lenfadenopati sıklıkla Felty sendromu olmasa bile splenomegali ile birliktedir. Aktif RA"lı hastaların klinik olarak % 5-10"unda radyonüklid inceleme ile de %58"inde splenomegali saptanmıştır (51).

4-Akciğer Tutulumu: RA" da akciğer tutulumu sıktır buna rağmen klinik bulgular sılıktır. Erkekler kadınlardan daha fazla etkilenir. Plevral tutulum sık görülen

tutulumlardan biridir ve genellikle asemptomatiktir. Otopsi çalışmalarında hastaların % 50'sinde plevral tutulum olduğu rapor edilmiştir (52).

Plevra sıvısı hücre sayısı düşük transüda şeklinde olabileceği gibi, genellikle lenfosit hâkimiyetinde hücre artışıyla seyreden eksüda şeklindedir. Plevral sıvıdaki glukoz sıklıkla düşüktür. Plörezi ve plevral efüzyon hastaların % 25'inde bilateraldir. Spontan olarak gerileyebilir (46).

Parankimal pulmoner nodüller, yaygın sinoviti ve nodülleri olan seropozitif hastalarda görülür ve genellikle asemptomatiktir. Periferal yerleşimlidirler ve çapları 1 cm'den 6-8 cm'ye kadar değişir. Kaviteleşebilir, plevral efüzyona ve bronkoplevral fistüle neden olabilirler. Parankimal pulmoner nodüllerde ayırıcı tanı için eksizyonel biyopsi yapılması gerekebilir. Hastalığın kontrol altına alınmasıyla nodüller sıklıkla geriler (46).



Şekil 2:RA' ya bağlı multipl pulmoner nodul

RA" da parankimal tutulum için en klasik örnek diffüz intertisyel fibrozistir. İlk kez 1948'de tanımlanmıştır (53). En yaygın bulgu, PA Akciğer grafisinde bilateral baziller intertisyel tutulumdur ve genellikle asimetriktir. Tutulum yama tarzı alveolar infiltrasyon

Çeklinde başlar, daha sonra retikülonodüler paterne ilerler (54). Kliniği idiyopatik akciğer fibrozu ile aynıdır. Erkek, seropozitif ve nodülü bulunan hastalar ile sigara içen hastalarda daha sık görülür. Romatoid pulmoner fibrozisin patogenezi, inflamatuvar mediatörlerin üretimi, HLA-DRB1 0405 ve HLA-B 40 gibi HLA genlerinin varlığı ve alfa-1 antitripsin fenotipi gibi RA ile ilgili olmayan faktörlere bağlıdır (55) (56).

RA" da akciğer tutulumunun seyrek görülen diğer şekilleri arasında; hızlı ilerleyen ve kötü seyirli obliteratif bronşiolit, kömür tozları ile çalışan işçilerde görülen pulmoner nodül ve pnömokonyoz ile karakterize Kaplan sendromu, romatoid vaskülit sonucu gelişen nadir görülen ve ağır prognozla seyreden izole pulmoner arterit sayılabilir (46).

Ayrıca RA tedavisinde kullanılan metotreksat, D penisilamin ve parenteral altın gibi ilaçlar da akciğer komplikasyonlarına yol açabilirler (57).

5-Göz Tutulumu: RA" da en sık görülen göz tutulumu %10-35 oranla keratokonjonktivitis sikkadır. Hastalık şiddeti ile ilişki göstermez ve tedavisi semptomatiktir. Bir diğer tutulum episklerittir ve hastalık şiddeti ile ilişkilidir, selim seyirlidir ve tedavisiz iyileşir. Daha nadir görülen sklerit, nodüler, diffüz ve nekrotizan şekilde karşımıza çıkar, kötü seyirlidir ve görmeyi etkiler. Romatoid vaskülit, subkutan nodül, perikardit, ilerlemiş ve aktif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. RA kontrol altına alınsa bile ilerleyebilir. Zaman içerisinde skleromalazi ile sonuçlanabilir. RA" da görülen diğer göz tutulumları arasında üveit, episkleral nodülozis, ülseratif keratit sayılabilir. Diğer nadir görülen bir komplikasyon da üst oblik kasın tenosinoviti sonucu diplopiye yol açan Brown sendromudur (46).

6-Nörolojik Tutulum: RA hastalarında sinir kompresyonu ve periferik tuzak nöropatileri sık görülür. Bu tür nöropatiler, hastalığın süresi veya aktivitesinden ziyade lokal sinovitin şiddetiyle ilgilidir. En sık median, ulnar, posterior tibial ve radial sinirin posterior interosseoz dalı tutulur. Tanı klinik semptomlar ve nörolojik bulgularla konur. Karpal tünel veya tarsal tünel üzerinde yapılacak olan perküsyonla semptomlar ortaya

ıkar(Tinel işareti). Sinirlerin tutulumuna bağlı olan ağrı ve pareteziler noktrnel şiddetlenme ve çevreye yayılım gösterebilir (46).

Odontoid proçes ya da C1 transvers ligamentinin erozyonuna bağlı olarak atlantoaksial subluksasyon görülebilir ve odontoid proçesin posteriora kaymasıyla servikal miyelopatiye yol açabilir (58).

Subaksiyal servikal vertebra tutulumu ile subluksasyon, spondilodiskitis ve apofizyal eklem değişiklikleri meydana gelerek ağrı ve nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. Servikal, torasik ve lomber vertebralardaki ekstradural nodüller sinir köklerine bası yaparak miyelopati yapabilirler (46).

nme, epilepsi, hemoraji, ensefalopati ve menenjit ile kendini gösteren santral sinir sistemi tutulumu ise serebral vaskülit ve koroid pleksus ile duradaki romatoid nodüller ve/veya amiloidozis sonucu ortaya çıkar (59).

7-Böbrek Tutulumu: RA" da genellikle böbrek tutulumu görülmese de düşük dereceli membranöz nefropati, glomerulit, vaskülit ve sekonder reaktif amiloidoz tanımlanmıştır (60). Hastanın renal biyopsisinin yapıldığı bir çalışmada en yaygın histopatolojik bulgunun mesengial glomerulonefrit, nefrotik sendromu olanlarda ise en yaygın amiloidozis olduğu görülmüştür (61). Ayrıca RA" da altın tuzları, siklosporin, D-penisilamin ve NSAİİ kullanımına bağlı olarak da böbrek tutulumu gelişebilir. RA" da hastaların %25"inde mikroalbüminüri saptanmıştır ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (62).

8-Amiloidozis: RA" nın nadir görülen bir komplikasyonudur. Kronik aktif inflamasyona sekonder olarak sistemik amiloidozis görülür (63). Aktif RA"lı hastaların serumlarında amiloid A protein konsantrasyonunun arttığı görülmüştür (64). Sistemik amiloidoz böbrek, barsak, karaciğer, kalp ve cilt gibi tüm organları tutabilir ve kötü prognozludur. RA" daki amiloidozda böbrek tutulumu en göze çarpan tutulum, proteinüri de en sık bulgudur ve hastaların % 70"inde görülür (65).

9-Kas Tutulumu: RA" da görülen kas zayıflığı, genellikle eklem inflamasyonuna sekonder gelişen kas atrofisine bağlıdır. Ayrıca beslenme problemleri, medikasyon ve nörolojik disfonksiyon da buna katkıda bulunur. Nadiren inflamatuvar miyopati de görülür ve serum kreatin fosfokinaz (CK) düzeyinde yükselme olabilir. Bu durumda kas liflerinde dejenerasyonla seyreden hücresel infiltrasyon görülebilir. RA" da görülen kas tutulumları daha çok sekonder olup ilaçlara bağlıdır. D-penisilamine bağlı yaygın polimiyozit, kronik steroid kullanımına bağlı kas atrofisi veya hidrosiklorokine bağlı nöromiyopati gelişimi buna örnek olarak gösterilebilir (46)

10-Romatoid Vaskülit: RA" da görülen birçok klinik bulguların temelinde küçük damar vaskülit rol oynar. Subklinik vaskülit daha çok seropozitif hastalarda yaygındır ve bu hastalardan yapılan cilt biyopsisinde immün depozitler saptanmıştır. Subklinik vaskülitin uzun dönem etkileri bilinmemektedir.

Ekstremiteler ve periferik sinirlerdeki damarlarda belirgin olmak üzere küçük ve orta çaplı arterlerin inflamasyonu sık görülür. Bu hastalarda HLA-DRB1 „in pozitiflik oranı vaskülit olmayan hastalara göre daha yüksektir (66). Patolojik olarak erken dönemde damar duvarında fibrinoid nekroz ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu, geç dönemde ise arter duvarında fibrozis, oklüzyon ve rekanalizasyon görülebilir.

Sistemik vaskülit ise daha nadir olup genellikle 10 yıldan uzun sürmüş olan RA hastalarında görülür. Nadiren hastalığın başlangıcında mevcuttur. Erkekler kadınlardan daha sık etkilenir. Bu hastalar destrüktif eklem hastalığı, romatoid nodüller ve yüksek titrede RF pozitifliği ile daha ağır hastalık kliniğine sahiptirler. Küçük damar vaskülit daha çok cildi tutar ve tırnak yatağında infarkt, parmak uçlarında gangren ve bacak ülserlerine neden olur. Klinik hastaların çoğunda bu belirtiler ile sınırlı kalır. Vaza nervorumların tutulması sonucu distal sensoriyal nöropati, daha seyrek olarak sensorimotor nöropati ve mononöritis multipleks görülür. Venlerin tutulması sonucu palpabl deri purpuraları, daha büyük damarların tutulması sonucu mezenter veya serebral arterit gelişebilir (46).

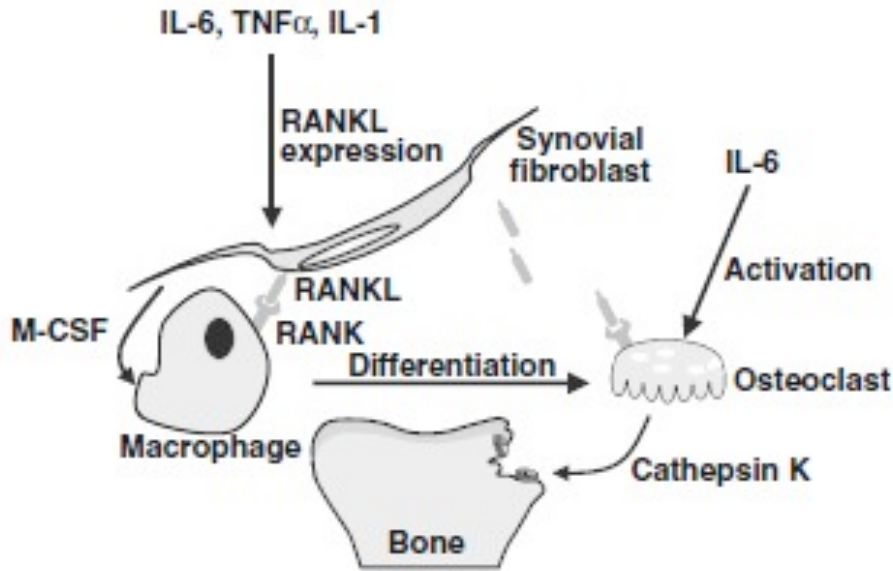
Romatoid vaskülit görülen hastalar yüksek serum RF titreleri, düşük serum komplemanı, kriyoglobulinler ve dolaşan immün komplekslere sahiptirler. Ayrıca eritrosit sedimentasyon hızında artma, anemi, trombositoz ve düşük serum albümini tespit edilir (67).

11-Kalp Tutulumu: RA" daki kalp tutulumu değişik şekillerde olmakla birlikte, genellikle klinik olarak belirgin kalp hastalığına yol açmaz (68). RA" da görülen kardiak tutulum şekilleri, perikardit, miyokard disfonksiyonu, koroner arterit, iletim sistemi tutulumu, kalp kapak tutulumu, aortit ve pulmoner hipertansiyondur (69) (70). RA vaskülit, nodül formasyonu, amiloidoz, serozit, valvulit ve fibrozis mekanizmalarıyla kardiak hastalığa yol açar (71).

Osteoporoz

RA osteoporoz (OP) gelişimini kolaylaştırmaktadır. Romatoid artritte osteoporoz inflamasyon eklem etrafına lokalize kemik kütle kaybı ve jeneralize kemik kütle kaybı şeklinde iki tipte görülmektedir. Periartiküler osteoporoz erken radyolojik bulgulardandır ve hastalığın tanısal kriterlerindendir. İnflamasyon sinoviyumdan salınan kemik rezorbe edici sitokinlerin buna yol açtığı düşünülmektedir. RA hastalığında birçok faktör kemik kütle kaybının hızını etkiler; yaş, cinsiyet, menopozal durum, hastalık süresi, hastalık aktivitesi ve şiddeti, immobilite, malnütrisiyonu, malabsorbsiyon, aktif hastalığın sistemik etkisi veya kortikosteroid gibi ilaç etkisi. Fakat bu faktörlerin riski değerlendirmede rölatif rolleri tam olarak çözümlenememiştir. RA" de OP"un hastalığın kendine ait ekstraartiküler bir bulgusu olduğunu iddia eden araştırmacılar da vardır. RA" de el genelde ilk etkilenen bölgedir ve el radyografik değişiklikleri hastalığın ciddiyeti ve progresyonu hakkında bilgi verir. Dual enerji x-ray absorpsiyometre (DEXA) yönteminin romatoid artritli hastalarda el kemik mineral yoğunluk ölçümü için güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir (72) (73). El

KMY ile lomber ve femoral bölge Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) arasında korelasyon vardır (74). El dansitometresi ile KMY ölçümü hakkında az rapor vardır. Hastalığın erken evresinde kemik kaybının değerlendirilmesi hastalık progresyonunun takibinde yararlı olabilir (75) (76) (77). RA'de osteoporoz ana mekanizmalarından birisi proinflamatuvar sitokinlerin osteoklastlar üzerine oynadığı roldür. Bu sitokinler osteoklastların farklılaşmasına ve aktivasyonuna neden olur, başlıca etkili sitokinler IL-6, IL-1, TNF-alfa ve TGF-beta dır (78). Bu sitokinler NFkB ligand(RANKL) ve osteoprotegerin(OPG) aktive ederek makrofajların osteoklastlara dönüşmesini sağlar.(Şekil-1).Artmış sitokin durumunda bu reseptörlerin sayısı ve aktivitesi artmaktadır. (79).



Şekil 3:IL-6 kemik yıkımı üzerine etkisi (M-CSF makrofaj kolonize edici faktör,RANK nükleer faktör KB'nin reseptör aktivatörü).

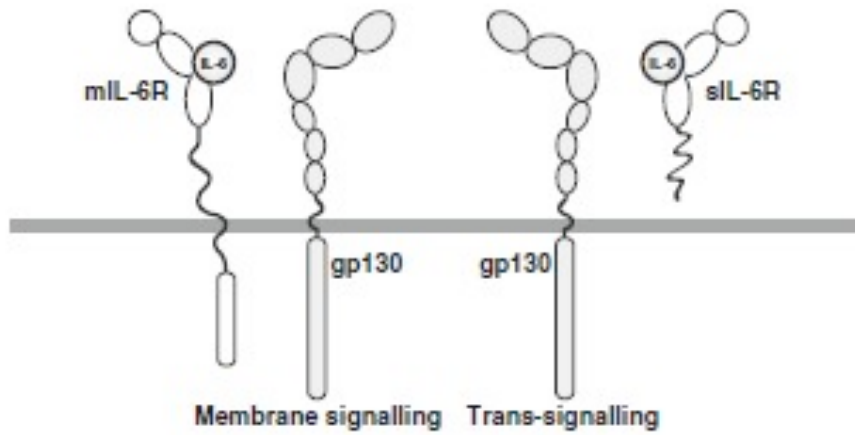
IL-6 aşırı sekrete edildiği transgenik farelerde kortikal ve trabeküler yapısının belirgin değiştiği ve osteoblast hücrelerin sayısının ve aktivitesinin azaldığı osteoklastların sayısının ve aktivitesinin arttığı buna bağlı şiddetli osteoporoz saplanmıştır (79).

IL-6 TNF-alfa ve IL-1 etkisini arttırarak kemik yıkımında arttırdığı gösterilmiştir. IL-1 ve TNF-alfa IL-6 etkisiz hale getiren nötrölizan monoklonal IL-6 antikoru

baskılamaktadır (80) (81). Moleküler çalışmalarda gösterilmiştir ki osteoporozik fraktürlü post menopozal bayanlarda IL-6 mRNA daha sık kodlanmaktadır (82).

IL-6 ,IL-6 reseptör (IL-6R), alfa reseptör, sinyal dönüştürücü reseptör ve glikoprotein (gp) 130 reseptör aracılığı ile etkisini gösterir (83) (84) (Şekil-2).Gp130 sık rastlanan ve IL-6 spesifik olmayan bir reseptör iken ,IL-6R IL-6 spesifik ve sadece osteoklastlar ve osteoblastlar üzerinde bulunan bir reseptördür. IL-6 ilk olarak IL-6R bağlanır. O zaman yapı gp130 reseptörü ile heteromer bir yapıyı oluşturur ve birlikte intrasellüler sinyal yolunu sitümüle ederler(JAK/STAT veya MAPK).Bu durum gen ekspresyonu başlatır (83).

IL-6R osteoblastların ve osteoklastların yüzeyinde membrana bağlı (mIL-6R) veya hücre zarı içinde eriyik halde bulunmaktadır (sIL-6R). IL-6 sIL-6R reseptöre bağlanması ile boyut olarak genişler ve Gp-130 ile etkileşmeye imkân verir. Bu durum hücre içi sinyal taşıyıcı bir yol gibi çalışır (85). sIL-6R osteoporotik bayanlarda serum değerleri artmış olarak bulunmuştur (84) (86). (Şekil -2)



Şekil 4:IL-6'nın sinyal yolu. IL-6 mebrana bağımlı veya soluble IL-6 reseptörlerine bağlanır (mIL-6R veya sIL-6R) her iki reseptör gp-130 aktiveştirip intrasellüler sinyali başlatırlar

IL-6 diğer kronik inflamatuvar hastalıklardaki osteoporozla ilişkisi gösterilmiştir örneğin inflamatuvar bağırsak hastalığındaki(İBH) (87). İBH hastalıklı 104 hastada yapılan

bir çalışmada IL-6 seviyesi osteoporozlu hastalarda yüksek bulunmuşken, osteoporozu olmayan hastalarda IL-6 seviyesi normal bulunmuştur (88).

Kemik metabolizmasının biyokimyasal göstergeleri romatoid artritte kemik döngüsünün değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İdrar hidroksiprolin, pridinolin, deoksipridinolin, n-telopeptid ve plazma tartrat rezistan asit fosfataz kemik rezorpsiyon göstergeleridir. Kemiğe spesifik alkalen fosfataz ve osteokalsin kemik formasyonunun bilinen göstergeleridir. Günümüzde halen kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri ile ilgili olarak altın standart değerinde bir yöntem oluşmamıştır. Kullanılan yöntemler ve laboratuvarların farklı olması çalışmalarda değişik sonuçlar çıkmasına neden olmaktadır. Son 10 senedir bu tekniklerin RA" li hastaların kemiklerinde olan değişikliklerin takibinde yararlı yöntemler olup olmadığı araştırılmaktadır (89).

Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları, RA" ya özgü değildir ve esas olarak klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın gidişini değerlendirmede kullanılırlar.

RA"lı hastalarda İmmünglobülin G(IgG)"nin Fc parçasına karşı oluşmuş çoğunlukla Ig M yapısında olan ve romatoid faktör(RF) olarak adlandırılan otoantikor bulunur. RF, hastaların % 60-80"inde pozitifdir. Hastalığa özgü değildir ve ilerleyen yaş ile birlikte artan sıklıkta olmak üzere, normal kişilerde de görülebilir. Ayrıca; sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, kronik karaciğer hastalığı, sarkoidoz, intertisyel pulmoner fibrozis, infeksiyöz mononükleoz, hepatit B, tüberküloz, lepra, sifiliz, subakut bakteriyel endokardit, viseral leşmanyazis, şistozomiazis ve malarya hastalıklarıyla beraber görülebildiği gibi aşılama ve kan transfüzyonu sonrası normal bireylerde de görülebilir (19). Epidemiyolojik çalışmalar, RF" nin yüksek titrede pozitif bulunduğu kişilerde,

hastalığın daha ağır seyrettiğini, romatoid nodül ve vaskülit gibi eklem dışı belirtilerin daha sık görüldüğünü ve daha hızlı progresyon izlediğini göstermiştir (90) (91).

Aktif RA'lı hastalarda genellikle normokrom, normositik anemi görülür. Anemi ve trombositozun derecesi hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Lökosit sayısı genellikle normaldir fakat hafif bir lökositoz da görülebilir. Felty sendromuna bağlı olarak lökopeni olabilir. Eozinofili genelde, ağır bir hastalık tablosunun göstergesidir (19).

Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein(CRP) ve seruloplazmin seviyeleri aktif hastalıkta artmıştır ve bu artış hastalık aktivitesi ve progresif eklem hasarı ile ilişkilidir (19).

Sinoviyal sıvı analizi inflamatuvar artrit özelliği gösterse de spesifik değildir. Sıvının viskozitesi azalmış, protein içeriği artmış, glukoz içeriği ise hafif azalmış veya normaldir. Beyaz küre sayısı 5-50.000 hücre/mikrolitre arasında değişir ve polimorfonükleer lökositler baskındır. Total hemolitik komplemanlar ve C3, C4 seviyeleri azalmıştır (19).

Radyolojik Bulgular

RA' nın radyolojik özelliklerini erken ve geç evre bulguları olarak ayırmak mümkündür. Erken bulgular klinik tanı konmadan ortaya çıktığı için önem taşımaktadır. Gerçekte RA' nın tek ve spesifik bir röntgen bulgusu yoktur. Bulguların birikimi, lezyonun özellikle bazı eklemleri seçmesi tanıya önemli katkılar sağlamaktadır.

Erken Evre Bulguları

Yumuşak Doku Şişlikleri: Eklemi örten tendon demetleri içerisinde sinovyal bir sıvının varlığı ve periartiküler dokulardaki ödem, radyogramlarda yumuşak doku şişliğine neden olur. Genişleyen yumuşak dokuda belirgin bir kalsifikasyon görülmez. RA' da saptanan yumuşak doku şişliği en çok ulnanın sitiloid çıkıntısı hizasında ve PIF eklemler çevresinde dikkat çeker. Bir süre sonra bu şişliğe kemik rezorpsiyonu eşlik eder (92).

Ekleme Komşu Kemiklerde Osteoporoz: Subkondral olarak ortaya çıkan osteoporoz, bazen hastalığın tanısında önemli olan bir bulgu olabilir. Başlangıçta bant tarzında görülen osteoporozun oluşmasında hipereminin etkisi yanı sıra, ağrıya bağlı kullanmama da rol oynar. Rutin radyogramlarda bu özelliğin yorumlanmasında güçlük olduğu durumlarda, normal grafler ile kıyaslama gerekir (92).

Eklem Aralığı Daralması: RA" da önceleri ortaya çıkan sıvı birikimi nedeni ile eklem aralığı bir miktar geniş görülür. Bu bulgu, küçük eklemlerdeki sıvı varlığında gözden kaçabilir. Eklem yüzü boyunca pannus formasyonunun dağılarak kartilajı harap etmesi sonucu, eklem aralığı daralır. Daralma RA" da tipik olarak bütün eklem boyunca yayılır (92).

Kemik Katılımı(Erozyonlar): RA" da sinovyanın kartilaj ve daha sonra direkt subkondral kemiğe etkisi ile marjinal erozyonlar oluşur. Erozyon çevresinde skleroz minimal ve geç bir bulgudur. RA" daki erozyonlar; kompresyon erozyonları, yüzeysel erozyonlar ve psödokist şeklindedir. Erozyonlar karpal kemiklerde, proksimal falanksların kaidelerinde, metakarp başlarında, kalkaneus posterior bölümünde ve aşil tendonu yapışma yerinde görülür. İlerlemiş olgularda klavikulanın distal ucunda kemikte rezorpsiyon oluşabilir (92).

Geç Evre Bulguları

RA" da geç evre bulgularının başında luksasyon ve sublüksasyonlar gelir. En sık görülen deformasyon parmakların ulnar deviasyonudur. PIF eklemlerde ve DİF eklemlerdeki deformiteler bazen rutin radyogramlara tipik görünümde yansıyabilir. RA" nın iskelet sistemindeki genel dağılımı göz önüne alınırsa, kraniyo-servikal ve servikal bölge değişiklikleri de tanıda önemli bir özellik oluşturur. Kraniyo-servikal bölgede atlanto-aksiyal sublüksasyon görülebilir. Odontoid çıkıntı ile transvers ligaman arasında

bulunan sinoviyal inflamasyon, transvers ligamanın gevşemesine ve sublüksasyona yol açar. Odontoidde oluşan erozyonlara bağlı olarak, eklem aralığı genişler. Bazen de odontoid çıkıntının tama yakın erozyonu nedeni ile kemikte amputasyonlar oluşabilir. Sublüksasyon sonucu posterior deplasman olduğunda spinal korda baskı ortaya çıkabilir. RA" da eklem ve kemik deplasmanları kapsamında servikal vertebra seviyesinde olaya yol açan bir diğer neden de lezyonun diskovertebral tutulum göstermesidir (92).

Topografik Özellikler

El ve El bileği Bulguları.

Hastalığın klasik radyolojik özelliklerini, el ve el bileği bulguları oluşturur. Genel radyolojik görünümler kapsamında; elde ulna stiloid çıkıntısındaki rezorpsiyon yanı sıra, el bileğinde karpal kemikleri düzeyinde kemiğe benekli görünüm veren küçük lakünler ortaya çıkar. Zamanla karpal kemikleri arasındaki eklem yüzleri silinerek bu kompartımanda adeta kemik yığını görünümü oluşur. PIF eklemler çevresinde sinovyal distansiyona bağlı yumuşak doku şişliği ortaya çıkar. Eklem yüzleri ve çevresinde osteolizler saptanır. Kenardaki erozyonlar RA" nın erken bulgularından biridir. Bazen RA" da metakarpaların başındaki erozyonlar bu kısmın adeta "emilmiş bir şeker" görünümünde harap olmasına neden olur (92).

Ayak ve Ayak bileği Bulguları

Eldeki bulgulara benzer değişiklikler oluşur. Daha çok 4. ve 5. metakarpalardaki eroziv değişiklikler sonucunda luksasyon ve sublüksasyonlar saptanır (92).

Diz Eklemi Bulguları

Dizdeki lezyonlar bazen sanıldığından da erken ortaya çıkabilir. Sinovyal efüzyon ile birlikte sinovyal kalınlaşma vardır. Sinovyal kalınlaşmanın pannus formasyonundan

ayrıt edilmesinde MRG ile inceleme önemlidir. Diz eklemine sinoviti popliteada kist oluşturabilir. Buna Baker kisti adı verilir. Eklem yüzlerinde osteoporoz ve eklem daralması dikkati çeker. Erozyonlar ise çoğu kez eklem aralığı daralmasından sonra oluşur ve dizde oldukça seyrek görülen bir bulgudur (92).

Kalça

İlerleyici ağır RA formu dışında kalça eklemi genellikle korunmuştur. Lezyon ilerlemiş bir dönemde ise görünümü yangısal osteoaritten ayrıt etmek güç olabilir ve bu dönemde kalça eklemine asetabular protrüzyon gelişebilmektedir. Eklem aralığında daralma RA" da osteoartrozdan farklı olarak medialde daha belirgindir. Kortikoterapi uygulanan hastalarda avasküler nekroz gelişebilir (92).

Diğer Eklem Bulguları

Dirsek eklemine kemik erozyonları her zaman görülmeyebilir. Bazı olgularda olekranon arkasında bursite bağlı kitleye benzer bir görünüm ortaya çıkabilir. Omuz eklemine RA" da humerus başı ligamanlarındaki gevşeme nedeni ile sublüksasyon, luksasyon oluşabilir. Başlangıçta osteoporoz tarzında kemik değişikliği vardır. Zaman içinde subkondral erozyonların geliştiği görülür. Bazen tüberkülüm majör hizasındaki erozyon RA" nın önde gelen bulgusu olabilir. Humerus başındaki ve kapsüldeki değişiklikler nedeni ile rotator cuff yırtığı ortaya çıkabilir. Temporomandibular eklemlerde, kondilde basılma ve rezorpsiyon bulguları dikkati çeker. Bu yerleşimdeki değişikliklerin değerlendirilmesinde MRG" nin önemli yeri vardır (92).

TEDAVİ

RA, immünogenetik duyarlı kişilerde olabilen patogenezi kompleks, kronik bir hastalıktır. Tedavi hastadan hastaya farklılık gösterir. Hastalığın her olguda değişken seyretmesi, prognozunun farklı olması ve patogenezdaki belirsizlikler tedavinin

bireyselleştirilmesini zorunlu kılar. Ancak, sinovit yerleşik hale geldikten sonra, eklem hasarı ve geri dönüşü olmayan fonksiyon kaybına yol açar. Bu nedenle tedavideki esas amaç, inflamasyonun mümkün olduğu kadar erken baskılanması ve fonksiyon kaybının en aza indirilmesidir. Tedavi sakatlığı önleyici ve düzeltici olmalıdır (93).

Tedavide ilk adım, hastaya ve hasta yakınlarına gerekli bilginin güven verici bir şekilde anlatılması olmalıdır. Hasta-hekim ilişkisi hastalığın seyrinde çok önemli rol oynar. Tedavi ile hastalığın kaderinin değişebileceği ve bunun da uzun zaman alacağı sabırla açıklanmalıdır. Özellikle ilk 2 yılın tedavi açısından önemi büyüktür. Bu süre iyi izlenilmediği takdirde, olgularda geriye dönülmez değişikliklerin gerçekleşme riski çok yüksektir.

RA'lı olgunun tedavisi genel olarak multidisipliner bir çalışmayı gerektirir. Başlangıçtan itibaren Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzmanı devreye sokulmalıdır. Hastalığın multisistemik oluşu, zaman zaman ortopedi konsültasyonlarına ve çeşitli disiplinlere başvurmayı gerektirir. Olgunun meslek ve sosyal durumu da mutlaka dikkate alınarak ona göre programlanmalıdır. Hastalığın kronik bir seyir göstermesi sıklıkla psikolojik sorunlara yol açar. Anksiyeteden depresyona kadar çeşitli klinik tablolar görülebilir.

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Ağrıların hafifletilmesi, eklemlerin korunması ve stabilizasyonu, kasların güçlendirilmesi, fonksiyonların düzeltilmesi, dolaşımın desteklenmesi ve kontraktürlerin önlenmesi ya da giderilmesi açısından fizik tedavi ve rehabilitasyon çok önemlidir. Ayrıca inflamasyonun hafifletilmesine de yardımcı olur (94).

Akut dönem: Eklem tutulumu yaygın, hastalık aktivitesi de şiddetliyse kesin yatak istirahatına alınır. Diğer hastalarda mutlak yatak istirahatından kaçınılmalıdır. Bu dönemde inflamasyonlu eklemlerin, fonksiyonel pozisyonda istirahata alınması gerekir.

Bu immobilizasyon istirahat splintleri ile sağlanır (95).Splint uygulanamayan eklemlere uygun anatomik postür verilir. Akut dönemde istirahat egzersizle desteklenmelidir. Çünkü uzun süreli hareketsizlik kas atrofilerine neden olur, kontraktürler hızlanır. İlk aşamada önerilen izometrik egzersizlerdir. Bu egzersizler, eklemi hareket ettirmeden minimum kas kasılması ile maksimum kas gerginliği sağlar. Ağrı ve inflamasyon hafiflemeye başlayınca çok nazik bir şekilde pasif egzersizler uygulanmaya başlanır. Günde 1-2 kez, 2-3 tekrar şeklinde uygulanır. Daha yüksek yoğunluktaki egzersizlerin eklem ısısında artış ve eklem sıvısında lökositoya neden olduğu saptanmıştır. Akut dönemde yapılan bir diğer uygulama da kriyoterapidir. Bu uygulama soğuk paketler, buz torbaları vb. ile yapılır (96).

Subakut dönem: Bu dönemde inflamasyon oldukça hafiflemiştir. Ancak ağrı azalmakla birlikte devam eder. Yüzeyel ısı sağlayan ajanlar kullanılmaya başlanır. Bu evrede fizyoterapistin minimal desteğiyle yardımcı aktif eklem hareket açıklığı egzersizleri önerilir (97). Egzersizler, eklemden ağrı ve zorlanmaya neden olmamalıdır. Eklemlerin korunması ve aşırı enerji kaybını önleme açısından hastanın eğitimi önemlidir. Ev içi alışkanlıklarının değiştirilmesi ve hastanın değişik alanlara adaptasyonu için ergoterapi devreye sokulur.

Kronik dönem: Sakatlığın oluştuğu ve deformitelerin geliştiği bir dönemdir. Bu dönemde eklem stabilitesi ya da uygunsuz yük binmesi nedeniyle alevlenmeler olabilir. Yumuşak doku kontraktürlerini hafifletmek ve eklem hareket genişliğini arttırmak amacıyla pasif germe egzersizleri uygulanır. Yeterli bir statik germe sağlamak için izometrik egzersizler önerilir. Egzersiz tedavisinden önce sıcak uygulama yapılması, eklem egzersize hazırlanması, doku beslenmesi ve analjezi sağlanması açısından yararlıdır.

İlaç Tedavisi

RA' da kullanılan ilaçlar

Tedavide non steroid anti inflamatuvar ilaçlar, anti malaryal ilaçlar, kortikosteroidler ve hastalığın seyrini değiştiren (DMARD) ilaçlar kullanılmaktadır (98).

1-Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Bilinen ilk NSAİİ Aspirin'dir. William Osler tarafından ilk kez 1892'de RA tedavisinde kullanılmıştır. Aspirin'den sonra ilk kez 1950 yılında bir NSAİİ olan İbuprofen sentezlenmiştir. Bunu hızlı bir şekilde diğerleri takip etmiştir. Etki Mekanizması: NSAİİ lerin temel etki mekanizması siklooksijenaz yolunu inhibe ederek araziidonik asitin endoperoksitlere, prostaglandinlere (PG) ve Tromboksan A₂'ye dönüşümünü engellemektir. Böylece inflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. Analjezik etkileri periferaldir. Kimyasal olarak uyarılmış siniri baskırlar, bloke etmezler. Ayrıca antipiretik etkileri vardır. Aspirin COX' u irreversible olarak asetilleyerek inhibe ederken diğer NSAİİ ler doza bağımlı olarak reversible inhibe ederler. COX enzimi değişik dokulardan farklı miktarda elde edilebildiğinden her dokunun NSAİİ lere duyarlılığı farklıdır. Dolayısıyla her hastanın farklı ilaca yanıtı farklı olacağından istenen etki alınıncaya kadar birkaç farklı NSAİİ denenebilir. NSAİİ ler genelde her RA hastasına uzun süreli olarak kullanılmasına karşın, hastalığın seyrini değıştirmezler. NSAİİ ler karaciğerde metabolize edilir ve metabolitleri renal yolla atılır. En sık gastrointestinal sistem (GiS) yan etkileri ve nefrotoksik etkileri vardır (98) (99) (100) (101).

2-Metotreksat (MTX)

MTX folik asit antagonistidir. Yüksek dozlarda folik asidin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılar. İmmünsüpresif bir ilaçtır. Romatolojide kullanılan düşük dozun antiinflamatuvar etkisi muhtemelen başka yollarla olmaktadır. Granülositlerin çeşitli fonksiyonlarını baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterir. En sık kullanılan DMARD'tır. Hastalığın seyrini değiştiren bir ilaçtır. RA'da inflamasyon ve erozyonları yavaşlattığı bazı durumlarda durdurduğu gösterilmiştir. Sitostatik etkileri vardır. Oral, IM, IV, subkutan kullanım şekilleri mevcuttur. Düşük dozun oral yolla emilimi oldukça iyidir (%60). Kombine tedavide etkileri daha da iyidir. Yeterli serum düzeyine 1- 2 saatte ulaşır ve yarılanma ömrü 6-8 saattir. Karaciğerde metabolize olur. Kendisi ve metabolitleri %80 idrarla atıldığından böbrek yetersizliğinde etkisi artar. GİS, Akciğer, karaciğer ve kemik iliği yan etkileri olduğundan aralıklı olarak hastalar kontrolden geçirilmelidir. Diğer ilaçlarla etkileşime girmez. Ülkemizde 2.5 mg'lık tabletleri, 5 ve 50 mg'lık ampulleri vardır. RA'da dozu haftada bir gün 7.5-15 mg'dır. Gerektiğinde yüksek dozlara (20 mg) çıkılır. (102) (103) (104) (105).

3-Anti malaryal ilaçlar

Hidroksiklorokin ve klorokin bu grupta kullanılan ve iyi sonuçlar alınan ilaçlardır. Etkileri tam olarak bilinmemekle beraber; fosfolipaz A₂'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engellemesi, immün kompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde üretimleri yoktur, sıtma savaş derneklerince temin edilmektedir. Hidroksiklorokin 200 mg'lık, klorokin 250 mg'lık tabletleri vardır. Günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. Ağız yoluyla alındıktan sonra hızla emilip dokulara geçer. Çoğunluğu karaciğerde metabolize edilir ve %30'luk kısmı idrarla değişmeden atılır. RA'da klinik ve laboratuvar olarak etkili

oldukları gösterilmiş, ancak radyolojik olarak erozyonları önleyemedikleri anlaşılmıştır. Organ tutulumuna da fazla etkileri yoktur. Deri döküntüsü, GiS problemleri, retinopati, baş ağrısı gibi yan etkileri vardır. Gebelikte kullanılabilir olmaları avantajdır (102) (103) (104) (105).

4-Sulfosalazin

Bu ilaç 1930 yılında romatizma tedavisinde kullanılmak üzere bir antibiyotiğin (sulfapiridin) ve bir anti inflamatuvar ilacın (salisilik asit) birleşmesi ile oluşmuştur. Etkisi tam olarak bilinmemektedir. RA" da etkinliği d-penisilamin ve altın tuzlarına eşdeğerdir. Klinik ve Laboratuvar iyileşmenin yanı sıra erozyon oluşumunu da yavaşlattığı görülmüştür. Etki tedaviden bir iki ay sonra görülmeye başlar. 500 mg"lık tabletleri vardır. Tedavi edici doz 1-2 gr" dır. Kombine tedavide yüz güldürücü sonuçlar alınmıştır.GiS Şikâyetleri ve deri döküntüsü yapabilir. Kemik iliğini baskılayabilir, ilaç kesilince düzelen azospermi yapabilir (105) (106).

5- Kortikosteroidler

Kortikosteroidler(KS) 1950 den beri kullanılmakta olup bu ilaçlara çok iyi sonuç veren hastalar vardır. Antiinflamatuvar ve immün supresif etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılırlar. Hücre içine girdikten sonra (steroid-reseptör kompleksi) DNA"ya bağlanır ve bazı genlerin transkripsiyonunu uyarır. Lipokortin B transkripsiyonu uyarılan proteinlerdendir. Lipokortin B, fosfolipaz A₂ enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe eder. Ayrıca nötrofillerin endotele yapışmasını ve inflamasyon alanına kemotaksisi azaltır. Böylece birkaç saat-birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır. Aktif RA"lı hastalarda düşük doz KS tedavisi (15 mg/gün prednisolon) inflamasyona bağlı semptom ve bulguların baskılanması kısa ve orta vadede plasebo ve NSAİİ" lere göre üstündür. Aktif RA" da doz arttırılabilir, gerektiğinde pulse steroid tedavisi verilebilir. Ancak kronik kullanımda çok fazla yan

etkileri olduğundan (tüm vücut sistemlerini etkileyen) hastayı kontrol altında tutan en düşük doz verilmelidir. Hastalara tuzsuz diyet önerilmeli ve mide koruyucu tedavi verilmelidir. 3 aydan fazla kullanan hastalara Ca ve Dvit desteği yapılmalıdır. 6 aydan sonra alendronat eklenmelidir. İlaç başlanmadan önce eşlik eden başka hastalıkların olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır (107) (108) (109) (110) (111).

6-Diğer ilaçlar

RA" da kullanılan başka ilaçlar da vardır. Ancak ülkemizde bu ilaçların çoğu üretilmemektedir ve hastaların temin etmesi oldukça zordur. Bunların bir kısmında yeterli klinik deneyim yoktur, bilimsel çalışmalar devam etmektedir. Bir kısmı da hastane şartlarında kontrollü verilecek ilaçlardır.

Azotiyopirin: Pürin analogu olup DNA sentezini engeller ve lenfosit çoğalmasını baskılar. İmmün supresif etkisi yanında antiinflamatuvar yan etkisi de vardır. Karaciğerde aktif metaboliti olan 6-merkaptopürine dönüşerek etki eder. Gdrarla atılır. Romatoid artritte diğer uzun etkili ilaçlar kadar etkilidir. Önemli kemik iliği yan etkileri vardır. Düzenli kontrol gerekir (103).

Altın preparatları: Ülkemizde bulunmayan bu ilaçların anti mikrobiyal, iltihabi supresyon ve enzim inhibisyonu gibi etkileri vardır. Klinik ve laboratuvar iyileşmeye ek olarak radyolojik iyileşmeyi de sağlar. GİS, dermatolojik, kemik iliği ve nefrotoksik yan etkileri vardır (102) (105)

Leflunamid : RA tedavisi için geliştirilmiş pirimidin sentez inhibitörü olan yeni bir immunomodölatör ilaçtır. Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Bu yolla RA patogenezinde temel rol oynayan T hücrelerinin proliferasyonunu önler. Leflunamid oral alımından sonra enterohepatik sirkülasyonla aktif metabolite dönüşür. Kararlı plazma düzeyi için 2-3 hafta gerektiğinden başlangıçta yükleme dozu verilir. Kullanımı sırasında belirli

aralıklarla karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilir. Kombine tedavide kullanılabilir. Diğer DMARD'lar ile kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (112) (113) (114).

Etanercept: TNF alfa'ya bağlanarak onların reseptörlerine bağlanmasını bloke eden bir TNF reseptör füzyon proteinidir. Yarılanma ömrü 5 gün kadar olduğundan haftada iki kez subkutan olarak kullanılır. Orta veya şiddetli derecede aktif RA'da kullanılır. Fırsatçı enfeksiyon ve otoantikor oluşması gibi yan etkileri vardır (115) (116).

İnfliksimumab: (monoklonal TNF alfa antikoru) Hem dolaşımdaki hem de membrana bağlı TNF alfa'yı güçlü bir şekilde bağlar. Parenteral yolla uygulanır. Yarılanma ömrü 9 gün kadardır. Etanercept'te olduğu gibi fırsatçı enfeksiyon ve otoantikor oluşması gibi yan etkileri vardır (117) (118).

Anakinra: Amerika'da FDA tarafından diğer DMARD'lara cevap vermeyen ve ağır bir seyir gösteren hastalar için onaylanmış rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Tek başına veya MTX ile kombine kullanılabilir. Günde tek doz subkutan enjeksiyon olarak kullanılır (118).

Siklosporin: Tolypocladium inflatum Gams. adlı fungustan elde edilen 11 amino asitli siklik bir polipeptittir. İmmünsüpresif bir ilaçtır. DNA sentezini bozarak T lenfositlerini selektif bir şekilde inhibe eder. RA'da diğer ilaçlara cevap vermemiş dirençli hastalarda kullanılır. Yapılan çalışmalarda DMARD'lar kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Yan etkileri fazla olduğundan ilk tercih ilaçlar arasında değildir (119) (120).

Biyolojik ajanlar: RA etyopatogenezinin daha iyi anlaşılması ve biyoteknolojideki gelişmeler sonucu RA tedavisi için biyolojik ajanların kullanımı yönünde önemli gelişmeler olmuştur. RA'da kullanılabilecek biyolojik ajanlar; hücresel işlevlerin baskılanması, sitokin/reseptör işlevlerinin baskılanması, İmmün

cevabın TH1'den TH2'ye çevrilmesi, üç molekül   kompleksin (TCR/peptid/MHC) inhibisyonu, apapitoz/b  y  me fakt  r   ile ilgili tedaviler olarak kısaca bahsedilebilir (121).

RA' da kombine tedavi:

G  n  m  zde tek bir ilaç; NSA   veya DMARD veya steroid. RA tedavisinde yeteri kadar etkili olamamaktadır. Bu ilaçlar bir zaman sonra ba landıkları andaki etkilerini yitirmektedirler. Buna bağlı olarak hastalık reaktifte olmakta veya ilerlemesine devam etmektedir. Yapılan  alı malar kombine tedavinin tekli veya ikili tedaviden daha  st  n olduğunu g  stermi tir. Yeni çıkan biyolojik ajanlar da bu kombinasyon içinde yer almaya ba lamı tır. RA'lı her hastada aynı ilaç aynı doz diye bir tedavi şekli yoktur. Bu tamamen hastaya g  re, hastalığın aktivitesine g  re karar verilecek bir durumdur. Ancak tanı alan bir hastada tedavinin amacını d    n  rsek; ağrının giderilmesi, hastalığın kontrol altına alınması, eklem erozyonlarının ve sistemik komplikasyonların gelişmesinin engellenmesi gibi, o zaman tedavide ağrı kesici, hastalık modifiye edici, uzun etkili ve hatta biyolojik bir ajan olması gerekmektedir. Uzun etkili ilaçların tek başına kullanımı hem klinik bulguların baskılanmasında hem de radyolojik ilerlemenin durdurulmasında genellikle yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle bug  n için etkili tedavi erken d  nemde yoğun bir ilaç kombinasyonu ve remisyon sağlandıktan sonra ilaçların azaltılmasıdır. (basamak azaltma-step down yaklaşımı)   lkemizde yapılan çalışmalarda MTX-Sulfosalazin-Hidroklorokin kombinasyonu oldukça başarılı sonuçlar vermiştir. Bu kombinasyona steroid eklenerek yapılan çalışmalarda; erken RA'lı hastalarda 6 aylık izlemde hastalığın remisyona girmesinde ve radyolojik hasarların engellenmesinde diğer

tedavilere göre daha başarılı olmuştur. Ayrıca metotreksat(MTX)-siklosporin, Metotreksat İnfliksımab, Metotreksat-etanercept Metotreksat leflunamid, Metotreksat Sulfosalazin- hidroksiklorokin kombinasyonlarının tek başına MTX" ten çok daha etkili olduğu gösterilmiştir. Yine COBRA (Combinatietherapie Bij Rheumatoide Artritis) çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. 56 haftalık bir süreçte steroid- MTX- sulfasalazin kombinasyonunun tek başına sulfasalazinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. (122) (123) (124) (125).

MENOPOZ

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) bu konudaki komitesinin önerdiği ve yaygın olarak kabul görerek kullanılan tanıma göre "ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstruasyonun kalıcı olarak sonlanmasıdır (126). Menopozun menstruasyonun sonlanmasıyla başladığı ya da görülen son adetten kısa bir süre önce ortaya çıkması düşüncesi günümüzde terk edilmiştir. Menopoz belirli bir anda gerçekleşmekle birlikte bu olaya kadar oluşan çeşitli değişiklikler yıllarca öncesinden başlamaktadır. Menopoz, aslında retrospektif olarak tanımlanan bir kavramı vurgular. Eğer bu dönemdeki kadın 1 yıl süreyle adet görmemişse, gördüğü son adete menopoz denilir ve kadın için "menopoza girmiş" söylemi kullanılır. Bu andan sonraki doneme postmenopozik devre, önceki doneme premenopozik devre adı verilir. Menopoz tanımı yaygın olarak kabul görmekle birlikte menopoz öncesi ve sonrası dönemlerin tanımlanması ile ilgili karışıklık sürmektedir ve peri menopozun belirli bir tanımı yoktur ve aynı şekilde güncel tanımlama ile klimakteriyumun sınırlarını tam olarak belirlemek olası değildir.

Menopoz öncesi normal ovulatuvar sikluslardan menstruasyonun sonlanmasına kadar geçen süre adet düzensizlikleri ile karakterizedir ve

perimenopozal geçiş yılları olarak isimlendirilir. WHO'nun tanımına göre perimenopoz "menopoz öncesinde, yaklaşan menopoza ilişkin klinik, biyolojik ve endokrinolojik herhangi bir belirtinin başlamasından itibaren son menstruel periyodu izleyen bir yıllık sureyi içerisine alan dönemdir (127). Bazı yazarlara gore perimenopoz son adet (menopoz) ncesi ve sonrasında, bu olayı çevreleyen dönemdir. Klimakteriyum sözcüğü Eski Yunanca "basamak" anlamına gelen "klimax" sözcüğünden türemiştir ve reproduktif dönemden postmenopozal doneme kadar gecen sureyi belirler. Klimakteriyum kavramı içerisine perimenopozal geçiş yılları, menopoz ve postmenopozal yıllar girmektedir. WHO perimenopoz ve klimakteriyumu hemen hemen aynı anlamda kullanmaktadır (128). Klimakteriyum, kadının tıpkı puberte gibi fizyolojik bir dönemidir. Bu dönemde reproduktif ağ bitmekte ve overler fonksiyonlarını yitirmekte ve kadın için doğurma yeteneğinin kaybolduğ yeni bir dönem başlamaktadır Kadınlarda bu süreç, bir takım erken ve geç belirtilerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

YAş

Dünya genelinde menopoz için kesin bir yağ belirlemek olası değildir. Ancak bölgesel eğitli çalışmalarda 45-54 yağ arasında olduğ bildirilmiştir. Fakat bu rakam çeşitli ülkelere göre küçük değışimler gösterebilmektedir. Ülkemiz için menopoz yağı çeşitli yayınlarda 46-47 olarak bildirilmiştir. Nitekim son yapılan bir çalışmada genel poplasyonda Türk kadınlarının ortalama menopoz yağı $47 \pm 4,2$ olarak bulunmuştur (129).

MATERYAL VE METOD

HASTA SEÇİMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

01 Ocak 2009 – 01 Ekim 2009 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğinde kayıtlı postmenopozal RA hastaları (n=42) telefonla aranarak çağrıldı. Bu tarihler arasında ilk olarak polikliniğe başvuran ve RA tanısı alan postmenopozal kadın hastalar arasından da çalışmaya katılmayı kabul eden 25 kişi çalışmaya dahil edildi (RA grubu, n=67). Kontrol grubu olarak hastaların postmenopozal birinci derece yakınları (kız kardeş veya anne) (n=42), sağlıklı postmenopozal hastane personeli (n=58) ve bu personelin postmenopozal birinci derece yakınları (kız kardeş veya anne) (n=30) alındı. Hastaların ve kontrol gruplarının menopoz yaşları kişilerin kendilerinden öğrenildi.

Bir yıldır amenoresi olan vakalar postmenopozal kabul edildi. Erken menopoz tanımı 45 yaş altında menopoza girmiş olan hasta ve kontroller için kullanıldı. Kronik böbrek yetersizliği, renal transplantasyon, malignite ve histerektomi öyküsü olanlar ile menopoz yaşını hatırlayamayanlar çalışmaya alınmadı. Hastalara ve kontrol gruplarına Hologic QDR-4500 Whole Body X-ray Densitometer ile kemik yoğunluk ölçümü (KYÖ) yapıldı. 6 aydan kısa süreli KYÖ sonuçları olan hastalara tekrar ölçüm yapılmadı.

Hastaların hastalık süreleri, kümülatif steroid doz ve süreleri, kullandıkları hastalık modifiye edici ilaçları (DMARD), vücut kitle indeksleri (VKİ), sigara kullanımları kaydedildi. Hassas ve şiş eklem muayeneleri yapılarak Disease Activity score 28 (DAS-28) skorları ve Health Assessment Questionare (HAQ) formu doldurularak HAQ skorları hesaplandı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve tam kan sayımı için kan örnekleri alındı. İlk aşamada; RA⁺ lı hastaların menopoz yaşları birinci derece yakınları ve sağlıklı kontrollerin menopoz yaşları ile karşılaştırıldı. Hastalık aktivitesi, hastalık süresi ve kullanılan steroid ve DMARD⁺ ların, sigara kullanımı ve VKİ⁺ nin RA⁺ lı hastalardaki menopoz yaşı üzerine etkisi değerlendirildi. İkinci aşamada; RA⁺ lı hastalar arasında osteoporozu olan (n=19) ve olmayanların (n=45) menopoz yaşları karşılaştırıldı. Yaş, sigara kullanımı, VKİ, steroid dozu, hastalık

aktivitesi ve hastalık süresinin etkisini ortadan kaldırmak için osteoporozlu olan ve olmayan gruplar bu bakımdan eşleştirildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi

BULGULAR

RA yakını ortalama yaş $61,4 \pm 7,8$ yıl, (52-80) RA hastalarının demografik ve klinik özellikleri tablo 1' de verilmiştir. RA'lı hastaların postmenopozal birinci derece yakınlarının menapoz yaşları arasında fark yoktu (Sırasıyla $46,6 \pm 4,6$; $47,1 \pm 4,9$; $p=0,653$). RA menapoz yaşı ile hastalık süresi, DAS 28, HAQ skoru, steroid kümülatif dozu ve VKİ arasında korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,116$, $p=0,372$, $p=0,365$, $p=0,209$, $p=0,289$). Ayrıca RF pozitifliğinin, erozyon varlığının ve sigara kullanımının menapoz yaşına etkisi bulunmadı (Sırasıyla $p=0,314$, $p=0,945$, $p=0,780$). Osteoporoz ile RA menapoz yaşı arasında ilişki yoktu ($p=0,948$).

	RA grubu (n=67)
Yaş (ortalama $\pm$ SD) yıl	$57,65 \pm 8,47$
Hastalık süresi (ortalama $\pm$ SD) yıl	$10 \pm 10,55$
RF(+) (%)	33 /68 (48,53)
Erozyon (%)	23 / 65 (35,38)
HAQ skoru	$3,12 \pm 2,32$
DAS-28 skoru	$4,7 \pm 1,6$

Tablo 2:RA hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	RA (n= 67)	RA yakını (n=43)	Sağlıklı (n=57)	Sağlıklı yakını (n=30)	p
Menopoz yaşı (ortalama ± SD) yıl	46,51 ± 4,48	46,65 ± 4,89	46,65 ± 4,73	47,17 ± 6,14	0,86

Tablo 3:RA ve kontrol gruplarının ortalama menopoz yaşları

RA' li gruptaki 65 hasta osteoporozu olan %29,2'si (n=19) ve olmayan %71,8'ü (n=46) hasta olarak iki guruba ayrılmıştır. İki grup demografik özellikler, DAS-28, HAQ, RF, erezyon, tiroid hastalıkları, hemogram parametreleri ve biyokimya parametreleri olarak aşağıda değerlendirildi.

Osteoporoz			
	Var	Yok	<i>p</i>
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
Yaş	57,26±8,47	57,96±8,86	0,772
Kilo	66,83±13,66	74,41±13,76	0,055
Boy	1,51±0,07	1,54±0,059	0,197
BMI	29,18±9,09	31,34±5,39	0,286
+Hastalık Süresi	13,16±10,97 (10)	8,70±10,25 (5)	0,030
RA Menopoz Yaşı	46,33±3,12	46,29±4,88	0,972
	n (%)	n (%)	
Sigara Kullanımı	Yok	12(%66,7)	0,741
	Var	6 (%33,3)	
<i>Student t test kullanıldı</i>		<i>+Mann-Whitney U test</i>	<i>++Ki-Kare test</i>

Tablo 4:Osteoporoz Görülme Durumuna Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirmesi

Osteoporoz görülme durumuna göre yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Osteoporoz görülme durumuna göre kilolar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Osteoporoz görülme durumuna göre boylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Osteoporoz görülme durumuna göre BMI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Osteoporoz görülme durumuna göre hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. ($p>0,05$). Hastalık süresi uzun olan olgularda osteoporoz görülme oranı anlamlı yüksektir. Osteoporoz görülme durumuna göre RA menopoş süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Osteoporoz görülme durumuna göre sigara kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

	Osteoporoz		<i>p</i>
	Var	Yok	
	Ort±SS	Ort±SS	
DAS-28	4,97±1,60	4,56±1,58	0,402
HAQ	3,41±2,70	3,43±2,94	0,975

Student t test kullanıldı

Tablo 5: Osteoporoz Görülme Durumuna Göre DAS-28 ve HAQ Değerlendirmesi

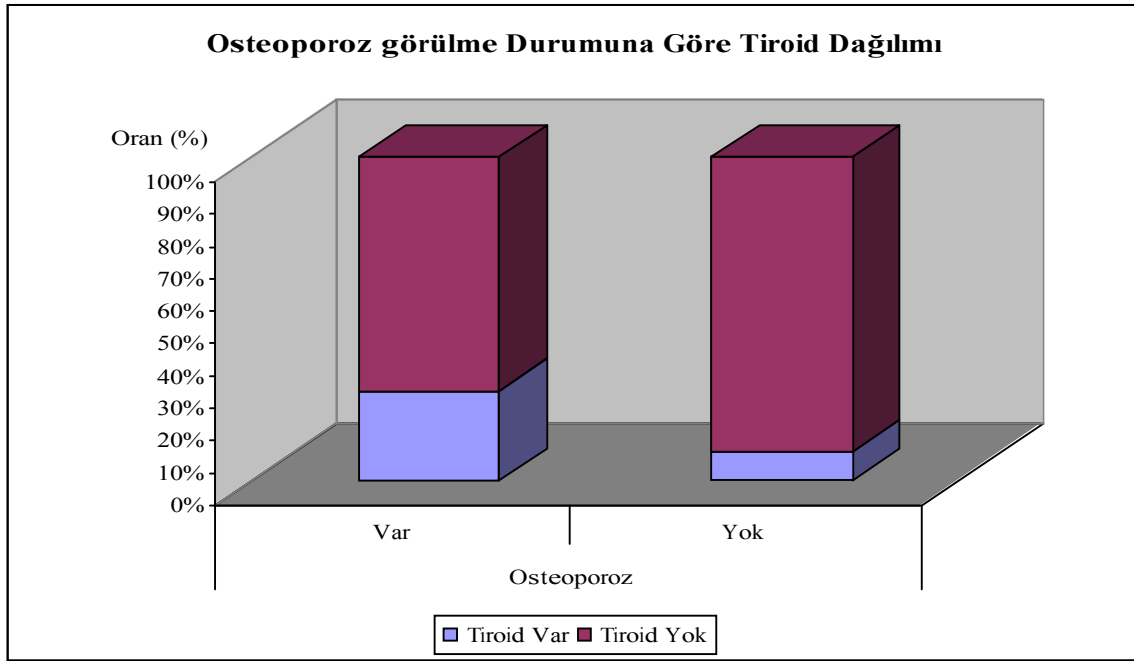
Osteoporoz görülme durumuna göre DAS-28 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Osteoporoz görülme durumuna göre HAQ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

		Osteoporoz		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
RF	Var	10 (%52,6)	22 (%47,8)	0,724
	Yok	9 (%47,4)	24 (%52,2)	
Erozyon	Var	10 (%52,6)	13 (%28,3)	0,062
	Yok	9 (%47,4)	33 (%71,7)	
Tiroid hastalığı	Var	5 (%27,8)	4 (%8,9)	0,048*
	Yok	13 (%72,2)	41 (%91,1)	
Ki-Kare test kullanıldı		*p<0,05		

Tablo 6: Osteoporoz Görülme Durumuna Göre Değerlendirmeler

Osteoporoz görülme durumuna göre RF görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Osteoporoz görülme durumuna göre Anti-CCP görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Osteoporoz görülme durumuna göre erozyon görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Osteoporoz görülme durumuna göre tiroid görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$); tiroid görülen olgularda osteoporoz görülme oranı anlamlı yüksektir.



Şekil 5: Osteoporoz görülme durumuna göre tiroid dağılımı

	Osteoporoz		p
	Var	Yok	
	Ort±SS	Ort±SS	
WBC	8663,16±2341,93	8295,56±2794,14	0,617
ESR	41,16±19,92	45,84±27,72	0,508
CRP (0,01-0,82)	0,98±0,99	1,37±2,34	0,490
<i>Student t test kullanıldı</i>			

Tablo 7: Osteoporoz Görülme Durumuna Göre Değerlendirmeler

Osteoporoz görülme durumuna göre WBC düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Osteoporoz görülme durumuna göre ESR düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Osteoporoz görülme durumuna göre CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Çalışmamızda RA"lı hastaların menapoz yaşı 1.derece yakınlarından ve sağlıklı kontrollerden farklı bulunmadı. Hastalık süresi, hastalık aktivitesi, kümülatif steroid dozu ve kullanılan DMARD" lar ile menapoz yaşları arasında bir ilişki saptanmadı. Ayrıca RF pozitifliği, erozyon varlığı, VKİ, sigara kullanımının RA" lı hastalarda menapoz yaşı üzerine bir etkisi yoktu.

RA" da osteoporozun sık olduğu ve osteoporozun nedenleri arasında erken menapozun etkisi bilinmekle beraber, bugüne kadar RA" li hastalarda menapoz yaşının direk olarak değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Pamuk ve ark yaptığı, fibromiyaljili hastalarda erken menapoz ve histerektomi sıklığına bakılan bir çalışmada kontrol grubu olarak RA" li hastalar alınmış ve fibromiyaljili hastalarda erken menapoz sıklığı RA" li hastalardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (130). Heikki kröger ve arkadaşlarının RA" li postmenopozal 474 kadın üzerine yaptıkları çalışmada kontrol gurubuna göre menapoz yaşı erken saplanmıştır (131).

Çalışmamızdaki ikincil ana bulgular, RA" li menopozal bayanlarda hastalık süresi ve özgeçmişte tiroid hastalığı öyküsü osteoporozu olmayan guruba göre anlamlı yüksek bulundu. Buna rağmen ileri yaş, steroid dozu, DAS-28, HAQ, RF, erezyon, WBC CRP ve sedimantasyon parametreleri ile osteoporoz arasında anlamlı korelasyon saplanmadı.

Tiroid bezi hastalığı ile osteoporoz korelasyonu nedeni ile hastaların TSH ve Serbest Tiroksin (Ft4) değerleri gözden geçirildi tüm hastalarda Ft4 normal iken 9 hastanın Tiroid Stimulan Faktör (TSH), 6 hastada düşük, 3 hastada yüksek saplandı. Tiroid hormonlarının kemik metabolizmasını etkilediği bilinmektedir (132). Daha önceden hipertiroidi öyküsü olan veya yeni saplanan hipertiroidi hastaları osteoporoz

açısından risk grubundadır. Serumdaki artmış Ft4, Serbest triiyodo trionin (Ft3) osteoklastları aktive ederek kemik yıkılımını arttırmaktadır. Tam tersine hipotiroidi kemik metabolizmasını düşürmekte kortikal kemikte artışa neden olmakta iken trabeküler kemikleri etkilememektedir. Bu artışa rağmen hipotiroidili hastalarda kemik fraktür riski artmıştır (133) (134). En son çalışmalar göstermektedir ki, TSH Ft4 ve Ft3 bağımsız olarak kemik metabolizmasını etkilemektedir. TSH kemik üzerine negatif düzenleyicidir ve osteoblastların farklılaşmasını ve osteoklastların formasyonunu inhibe etmektedir. Subklinik hipotiroidte TSH hafif bir yükselme bile osteoporoza neden olmaktadır (135).

SONUÇ

Daha önce yapılan bir çalışmada genel popölasyonda Türk kadınlarının ortalama menapoz yaşı $47 \pm 4,2$ olarak bulunmuştur (3). Bizim alışmamızda RA"lı hastaların menapoz yaşı normal popölasyondan ve 1. derece yakınlarından farklı bulunmamıştır. Hastalığın menapoz yaşı üzerine etkisiz olduğunu tam olarak söyleyebilmek için daha büyük sayıda hasta grubunda yapılan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravalles EM. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev.* 2005, 208:228–251.
2. GS, Firestein. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. 2003, 423:356–361.
3. Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol.* 1999 , 36(1):43-9.
4. Forsblad DH, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, Saxne T, Ohlsson C, Nordborg E, Carlsten H (2003) Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 62:617–623.
5. Çöl M, Genç Y, şaylı BS. Bor minerali bölgelerinden Bigadiç-iskele beldesinde 50 yaş üstü kadınlarda osteoporoz prevalansı. *Sağlık ve Toplum* 1999, 9(1):34-41.
6. Forsblad DH, Larsen A, Waltbrand E, Kvist G, Mellstrom D, Saxne T, Ohlsson C, Nordborg E, Carlsten H (2003) Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 62:617–623.
7. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G (2006) Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 32:631–658.
8. Boonen S, Vanderschueren D, Cheng XG, et al. Age-related (type II) femoral neck osteoporosis in men: biochemical evidence for both hypovitaminosis D- and androgen deficiency-induced bone resorption. *J Bone Miner Res* 1997 , 12:2119-26.
9. Kanis J, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk: review. *Osteoporos Int* 2005 16:581-589.
10. Dinçer G, Yüksel EK. Osteoporozun Klinigi ve Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* 2008 , 1:27-31.
11. Guthrie J, Ebelling P ve Dennerstein L. Risk Factors for Osteoporosis, *Medscape Women's Health*, 2000 :25-29.
12. Biberoğlu S. Sekonder Osteoporoz. Kutsal GY. Osteoporoz, I. Baskı, İstanbul 1998, 56-72.
13. Tsangari H, Findlay DM, Kuliwaba JS, Atkins GJ, Fazzalari NL (2004) Increased expression of IL-6 and RANK mRNA in human trabecular bone from fragility fracture of the femoral neck. *Bone* 35:334–342.
14. Poli V, Balena R, Fattori E, Markatos A, Yamamoto M, Tanaka H, Ciliberto G, Rodan GA, Costantini F (1994) Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *EMBO J* 13:1189–1196.
15. Albright F, Smith PH, Pichardson AP. Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1941, 116:2465–74.

- 16.** Karantanas AH, Kalef-Ezra JA, Glaros DC. Quantitative computed tomography for bone mineral measurement: technical aspects, dosimetry, normal data and clinical applications. *Br J Radiol* 1991, 64:298–304.
- 17.** Christianson C, Riis Bt, Nilas L, et al. Uncoupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestogen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2:800, 1985.
- 18.** Sherman BM, West JH, Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, Metab 1976, estradiol and progesterone concentrations during menstrual cycle of older women. *J Clin Endocrinol* 629, 42
- 19.** Gümüşdiş G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid artrit: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji*, Deniz Matbaası 1999, İstanbul, sf: 269-279.
- 20.** Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T (2002) The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 4(Suppl 3):S233–S242.
- 21.** Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset II. Patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 1976, 35:357-363.
- 22.** Jacoby RK, Jayson MIV, Cosh JA. Onset, early stages and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11 year follow-up. *BMJ* 1973, 2:96-100.
- 23.** Maberley, Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatoid gout: London, 1859.
- 24.** Symons DP, Bankhead CR, Harrison BJ et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthritis Rheum* 1997, 40, 1955-.
- 25.** Albert LJ. Infection and rheumatoid arthritis: guilt by association? *J Rheumatol*. 2000, 27:564-566.
- 26.** Kouri T, Peterson J, Rhodes G et al. Antibodies to synthetic peptides from Epstein–Barr nuclear antigen-1 in sera of patients with early rheumatoid arthritis and in preillness sera. *J Rheumatol* 1990, 17:1442-1449.
- 27.** Hajeer AH, MacGregor AJ, Rigby AS et al. Influence of previous exposure to human parvovirus B19 infection in explaining susceptibility to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994, 53:137-139.
- 28.** Walker DJ, Griffiths ID, Madeley R. Autoantibodies and antibodies to microorganisms in rheumatoid arthritis: comparison of histocompatible siblings. *J Rheumatol* 1987, 14:426-428.
- 29.** Anthony S, Eugene Braunwald, Kurt J. Harrison's Principles of Internal Medicine. Rheumatoid Arthritis. 14th edn. volume:2 sf:1880-1888.
- 30.** Gümüşdiş G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid Artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji El Kitabı*, Güven Matbaası .2003, sf:219-227.
- 31.** Brothers GB, Hadler NM. Diurnal variations in rheumatoid synovial effusions. *J Rheumatol*. 1983, 10:471-474.

- 32.** Direskeneli H: Romatoid Artrit Etiyopatogenezi. Hamuryudan 5th edition. Romatoid artrit, MD yayıncılık , 2002 , sf:8-15.
- 33.** Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988, 31:315-324.
- 34.** 1979, Hurd ER Extraarticular manifestations of RA. Semin Arthritis Rheum. 8(3):151-176.
- 35.** Portio V, Minisola G, Porzio F. Extraarticular manifestations of RA. Clin Ter, 1991 , 139(5-6):233-236.
- 36.** Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1953 , 249:553-6.
- 37.** Myllykangas-Luosujärvi R, Aho K, Isomäki H. Mortality in rheumatoid arthritis. Semin arthritis Rheum 1995, yayıncılık 2002, 25:193-20229. Yavuz K Ş . Romatoid aritritin eklem bulguları. Hamuryudan V (ed) romatoid artrit MD, 16-19, sf.
- 38.** Prof. Dr. G. İliçin, Prof. Dr. K. Biberoglu, Prof. Dr. G. Süleymanlar, Temel İç Hastalıkları, Romatoid Artrit. Ertem Matbaası 2003 , sf:2702-2713.
- 39.** V, Yavuz K Ş . Romatoid aritritin eklem bulguları. Hamuryudan ve MD, yayıncılık 2002, :16-19, sf.
- 40.** Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. JAMA 1999 , 2:16.
- 41.** Wisniewski JJ, Askari AD, Rheumatoid nodulosis: a relatively benign rheumatoid variant . Arch intern Med 1981 , 14:615-619.
- 42.** Segal R, Caspi D, Tisher M et al. Accelerated nodulosis and vasculitis during metotrexate therapy for RA. Arthritis Rheum 1988 , 31:1182-1185.
- 43.** Combe B, Didry C, Gutierrez M et al. Accelerated nodulosis and systemic manifestations during metotrexate therapy for RA . Eur J Med. 1993 , 2:153
- 44.** Fernandes L, Sullivan S, McFarlane JG et al. Studies on the frequency and pathogenesis of liver involvement in RA. Ann Rheum Dis 1979, 38:501-506.
- 45.** Thorne C, Urowitz MB, Wanless I et al. Liver disease in Felty's syndrome. Am J Med. 1982, 73:35-40.
- 46.** M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen. Rheumatology. Rheumatoid Arthritis: Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis and systemic involvement. Eric L Matteson. Third edition 2003. Volume 1, sf:781-792.
- 47.** Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos Gk et al. Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis. Clin immunol 1999, 92:153-160.
- 48.** Davis D, Charles PJ, Potter A et al. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis, 1997, in vivo effects of tumor necrosis factor alpha blockade. Br J Rheumatol , 36:950-956.

49. Pincus T, Olsen NJ, Russell J et al. Multicenter study of recombinant human erythropoietin correction of anemia in RA. *Am J Med* 1990, 89:161-168.
50. Crisp AJ, Armstrong RD, Grahame R et al. Rheumatoid lung disease, pneumothorax and eosinophilia. *Ann Rheum Dis* 1982, 41:137-140.
51. Isomaki H, Koivisto O, Kivimäki K. Splenomegaly in rheumatoid arthritis. *Acta Rheumatol Scand* 1971, 23-61, 17.
52. Walker WC, Wright V. Pulmonary lesions and RA. *Medicine* 1968, 50:501-520, 47.
53. Ellman P, Ball RE. Rheumatoid disease with joint and pulmonary manifestations. *BMJ* 1948, 2:816-823.
54. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 1998, 19:667-685.
55. Anaya JM, Diehl L, Ortiz LA et al. Pulmonary involvement in RA. *Semin Arthritis Rheum* 1995, 24:242-254.
56. Flipo RM, Danze PM, Castelain V et al. Systemic manifestations of RA, 1993, Prognostic value of the HLA DRB1 0405 allele. *Rev Med Int*, 14:1014-1017.
57. Tanoue LT. Pulmonary manifestations of RA. *Clin Chest Med*. 1998, 19:667-685.
58. Lipson SJ. Rheumatoid arthritis of cervical spine. *Clin Orthop* 1984, 143-149, 182.
59. Markenson JA, McDougal JS, Tsairis P et al. Rheumatoid meningitis: a localized immune process. *Ann Intern Med*. 1979, 90:786-789.
60. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999, 42:1322-1328.
61. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in RA. *Arthritis Rheum* 1995, 38:242-247.
62. LM, Pedersen, Nordin H, Svensson B. Microalbuminuria in patients with RA. *Ann Rheum Dis* 1995, 54:1891-1892.
63. Titinen S, Kaarela K, Helin H et al. Amyloidosis incidence and early risk factors in patients with RA. *Scand J Rheumatol* 1993, 22:158-161.
64. Chambers RE, MacFarlane CG, Whicher JT. Serum amyloid-A protein concentration in RA and its role in monitoring disease activity. *Ann Rheum Dis* 1983, 42:665-667.
65. Hazenberg BP, Van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Clin Rheumatol* 1994, 14:661-690.
66. Weyand CM, Hickok KC, Conn DL, Goronzy JJ. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in RA. *Ann Intern Med* 1992, 117:801-806.

- 67.** Scott DGI, Bacon PA, Allen C et al. Ig G rheumatoid factor, complement and immune complexes in the rheumatoid synovitis and vasculitis: comparative and serial studies during cytotoxic therapy. *Clin Exp Immunol* 1981, 43:54-63.
- 68.** Wislowska M, Sypula S, Kowalik I. Echocardiographic findings, 24 hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. *CI*.
- 69.** Bely M, Apathy A, Beke-Martos E. Cardiac changes in RA. *Acta Morphol Hun* 1992, 40:149-186.
- 70.** Bonfiglio T, Atwater EC. Heart disease in patients with seropositive rheumatoid arthritis: a controlled autopsy study and review. *Arch Intern Med*. 1969, 124:714-719.
- 71.** Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 1992, 34:57-62.
- 72.** Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW et al. Measurement of hand bone mineral content by dual energy x-ray absorptiometry: development of the method, and its application in normal volunteers and in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994, 53:685-6.
- 73.** Peel NFA, Spittlehouse AJ, Bax DE, Eastell R. Bone mineral density of the hand in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994, 37:983-991.
- 74.** Devlin J, Lilley J, Gough A et al. Clinical associations of dual-energy X-ray absorptiometry measurement of hand bone mass in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996, 35:1256-1262.
- 75.** Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW et al. Longitudinal study of hand bone densitometry in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995, 38:1204-1210.
- 76.** Deodhar AA, Brabyn J, Pande I et al. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis* 2003, 767-770.
- 77.** Harrison BJ, Hutchinson CE, Adams J et al. Assessing periarticular bone mineral density in patients with early psoriatic arthritis or rheumatoid arthritis. *Rheum* 2002, 61:1007-1011.
- 78.** Guthrie J, Ebell P, Dennerstein L. Risk Factors for Osteoporosis, *Medscape Women's Health*, 2000, 25-29.
- 79.** De Benedetti F, Rucci N, Del Fattore A, Peruzzi B, Paro R, Longo M, Vivarelli M, Muratori F, Berni S, Ballanti P, Ferrari S, Teti A. Impaired skeletal development in interleukin-6-transgenic mice: a model for the impact of chronic inflammation on th. 2006
- 80.** Ershler WB, Harman SM, Keller ET. Immunologic aspects of osteoporosis. *Dev Comp Immunol*. 1997, 21:487-499.
- 81.** Devlin RD, Reddy SV, Savino R, Ciliberto G, Roodman GD. IL-6 mediates the effects of IL-1 or TNF, but not PTHrP or 1,25(OH)₂D₃, on osteoclast-like cell formation in normal human bone marrow cultures. *J Bone Miner Res*. 1998, 13:393-399.

- 82.** Ralston SH. Analysis of gene expression in human bone biopsies by polymerase chain reaction: evidence for enhanced cytokine expression in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* ve Ralston, SH. 1994, 9:883–890
- 83.** Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003, 374:1–20.
- 84.** Bustamante M, Nogues X, Mellibovsky L, Agueda L, Jurado S, Caceres E, Blanch J, Carreras R, Diez-Perez A, Grinberg D, Balcells S Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with bone mineral density and body mass index in Spanis. 2007
- 85.** Ohsugi Y, Kishimoto T The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther* . 2008, 8:669–681.
- 86.** Abrahamsen B, Bonnevie-Nielsen V, Ebbesen EN, Gram J, Beck-Nielsen H. Cytokines and bone loss in a 5-year longitudinal study—hormone replacement therapy suppresses serum solubleinterleukin-6 receptor and increases interleukin-1-receptor antagonist:t. and increases interleukin-1-receptor antagonist:the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res*. 2000, 15:1545–1554.
- 87.** Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K,Rachmilewitz D Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998, 93:1483–1490.
- 88.** Tsangari H, Findlay DM, Kuliwaba JS, Atkins GJ, Fazzalari NL. Increased expression of IL-6 and RANK mRNA in humantrabecular bone from fragility fracture of the femoral neck. *Bone* 2004, 35:334–342.
- 89.** Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol* 1996, 322, 35:309.
- 90.** Conaghan PG, Green Mj,Emery P. Established romatoid arthritis.Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 1999, 13:561-575.
- 91.** Scott DL. Prognostic factors in early rheumatoid arthritis. *Rheumatolgy*. 2000, 39:124-129.
- 92.** Gümüşdiş G: Bağ Dokusu Hastalıkları:Romatolojik hastalıklarda radyoloji Üstün E. Klinik Romatoloji, Deniz Matbaası 1999, 170-174.
- 93.** Hazes JMV, Cats A.Management:End stage and complications. *Rheumatology*. second edition.Klippel HJ, Dieppe PA.Mosby, London 1998.S:15.1-9.
- 94.** Buljina AI, Taljanovic MS, Avdic DM, et al.physical and exercise therapy for treatment of the rheumatoid hand.*Arthritis Rheum*. 2001, 45:392-397.
- 95.** Falconer J. Hand splinting in rheumatoid arthritis.A perspective on current knowledge and directions for research.*Arthritis Care Res* .1991, 4:81-86.
- 96.** Lanyi VF.Rehabilitation manegement in arthritis and related disorders. Joseph Goodgold (Ed).Rehabilitation medicine the CV Mosby Company.Washington. 1988, 209

- 97.** Lineker SC, Bell MJ, Wilkins AL et al. Improvements following short term home based physical therapy are maintained at one year in people with moderate to severe rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001, 28:165-168.
- 98.** Kayaalp S. O: Romatoid Artrite Karşı Kullanılan Özel Antiinflamatuvar İlaçlar: Narkotik Olmayan Analjezikler (Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar). *Tıbbi Farmakoloji*, Feryal Matbaacılık, Ankara 1992. sf: 2081-2082
- 99.** Kayaalp S. O: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*.
- 100.** Furst DE, Hilson J: Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs,.
- 101.** Brooks PM: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Differences.
- 102.** Conagan, PG, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and d-penicillamine. *Curr Opin Rheumatol*. 1995, 7: 167-173,.
- 103.** McCune W, Vallance DK, Lynch JP: Immunosuppressive drug therapy. *Curr Opin Rheumatol* 1994, 262-272, 7.
- 104.** Weinblatt ME: Methotrexate. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com. 2001, 841-852.
- 105.** Yurdakul S: Uzun Etkili İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit*, MD Yayıncılık, Ankara 2002, sf: 80-87.
- 106.** Day O R: Sulfasalazine. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed. Philadelphia, WB Saunders Com. 2001, 853-857.
- 107.** Kayaalp S. O: Glukokortikoidler. *Tıbbi Farmakoloji*, Feryal Matbaacılık, Ankara 1992, sf: 2577-2606.
- 108.** Kirwan JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1995, 142-146.
- 109.** Da Silva JA, Bijlsma JW: Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* . 2000, 859-880.
- 110.** Laan RJM, Lansen TL Th A, van Riel PLCM: Glucocorticoids in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol* .1999, 137-142, 103.
- 111.** Akkoç N: Romatoid Artritte Steroid Kullanımı. Hamuryudan V. (ed). *Romatoid Artrit*, MD Yayıncılık. Ankara 2002, sf: 95-101.
- 112.** Ryan L, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1999, 161-166, 11.
- 113.** Mladejonic V, Domljan Z, Rozman B, et al: Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995, 38:1595.

- 114.** Prakash A, Jarvis B: Leflunamide: a review of its use in active rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1999, 1137-1164, 58.
- 115.** Jarvis B, Faulds D: Etanercept: areview of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs*. 1999, 945-966.
- 116.** Spencer-Green G: Etanercept (Enbrel): update on therapeutic use. *Ann Rheum Dis*.2000, 46-49, 59 Suppl 1.
- 117.** Markham A, Lamb HM: Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000, 1341-1359, 59.
- 118.** Karaaslan Y: Yeni Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar. Hamuryudan V. (ed). Romatoid Artrit, MD Yayıncılık. Ankara 2002, sf: 88-94.
- 119.** Kayaalp S O: Siklosporin: İmmunomodülatör ilaçlar. Tıbbi Farmakoloji, Feryal Matbaacılık. Ankara 1992, sf: 1051-1052
- 120.** Yocum DE, Klippel JH, Wilder RL: Cyclosporin A in severe treatmentrefractory rheumatoid arthritis. *Ann Intem Med* 1988, 863-869, 109.
- 121.** Yücel E A: RA Tedavisinde Biyoojik Ajanlar. Hamuryudan V. (ed).Romatoid Artrit, MD Yayıncılık. Ankara 2002, sf: 102.
- 122.** American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthrtis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002, 328-346, 46.
- 123.** Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al: Combination Therapy with cyclosporin and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995, 333: 137.115. Boers ve ark: *Lancet* 1997, 309-318, 350.
- 124.** Weinblatt ME, Kremer Jm, Coblyn JS, et al: Pharmacokinetics, safety,and efficacy of combination treatment with metotrexate and leflunamide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999, 1322-1328, 42.
- 125.** Bathoon JM, Martin RW, Fleischmann RM, et al: A comparison of etanercept and methotrexate in patients early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000, 763-769, 342.
- 126.** Teed H, Burger HG. The menopausal transition. In Studd J(ed): The management of the menopause. Parthenon Publishing. New York.1988.
- 127.** Hurd WW. Menopause. IN Berek JS (ed): Novak's Gynecology 20th edition. Williams-Wilkinson. Baltimore, 1998.
- 128.** Research on the menopause: Report of a WHO Scientific Group, World Health Organisation Technical Series 670, WHO, Geneva, 1981.
- 129.** Ozdemir O, Cöl M. The age at menopause and associated factors at the health center area in Ankara, Turkey. *Maturitas* 2004 Nov 15 ve (3):211-9, 49.

- 130.** Dönmez, Ömer Nuri Pamuk & Salim. Increased frequencies of hysterectomy and early menopause in fibromyalgia patients: a comparative study Clin Rheumatology. 2009, 28:561–564.
- 131.** Philip N, Timoty SD, Seeman Es. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 1995, 806-809.
- 132.** Pantazi H, Papapetrou PD. Changes in parameters of bone and mineral metabolism during for therapy in hyperthyroidisim J Clin Endocrinol Metab 2000, 1099-1106.
- 133.** Coinde CM, David JP, Bone loss in hypothyroidism with hormone replacement A histomerphometric study Arch İntero med 146:48-45.
- 134.** Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone and methabolic bone disease Endocer Rev 1986, 379-408.
- 135.** Abe E, Mariano RC,Yu W,Ando T. Tsh is a negative regülator of skeletal remodeling cell. 2003, 115:151-162.