



Tıp Fakültesi

**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE
OSTEOPOROZ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

Dr. BETÜL ÇETİN UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. EBRU AŞICIOĞLU

İSTANBUL, 2019





Tıp Fakültesi

**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE
OSTEOPOROZ İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

Dr. BETÜL ÇETİN UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. EBRU AŞICIOĞLU

İSTANBUL, 2019

ÖNSÖZ

Asistanlığımız boyunca bizlere yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Rafi Haner Direskeneli ve eski anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. İshak Çetin ÖZENER hocalarımıza teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmalarımda benden desteğini esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim ve keyifle çalıştığım sevgili danışman hocam Doç. Dr. Ebru Aşıcıoğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışma sürecimde benden desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. İzzet Hakkı Arıkan ve Doç. Dr. Arzu Velioğlu hocalarıma çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığım, bizleri eğiten tüm hocalarıma da teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personel çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecimde benden yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Tuba Nur İzgi'ye çok teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi tez sürecimde de desteğiyle yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

Son olarak ve en özel teşekkürümü ise, desteği ile her an yanımda olan en iyi arkadaşım, sevgili eşim Emin Ahmet ÇETİN'e sunarım.

Dr. Betül ÇETİN

Mayıs 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
KISALTMALAR.....	vii
TABLolar.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Patogenez.....	3
2.2. Tanı ve Epidemiyoloji.....	4
2.3. ANCA-ilişkili Vaskülitlerde Renal Bulgular.....	5
2.4. Tedavi.....	7
2.4.1. Remisyon.....	8
2.4.2. Başlangıç immünsüpresif tedavi.....	9
2.4.3. İdame tedavi.....	9
2.5. Prognoz.....	10
2.6. Tedavi Toksisitesi.....	11
2.6.1. Osteoporoz.....	11
2.6.2. FRAX skorlaması.....	12
2.6.3. ANCA-ilişkili vaskülitlerde osteoporoz.....	14
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. Hasta Seçimi.....	17
3.2. Veri Toplama.....	17

3.3. İstatistiksel Yöntem.....	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. Demografik Veriler.....	20
4.2. Kemik Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların Verileri.....	23
4.3. Çökme Kırığı Olan ve Olmayan Hastaların Verileri.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31
6. KAYNAKLAR.....	40
7. EKLER.....	46

KISALTMALAR VE SİMGELER

ANCA: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor

ALP: Alkalen Fosfataz

BMI: Beden Kitle İndeksi

BMD: Kemik Mineral Dansitesi

CTX: C-telopeptid

CHCC: The Chapel Hill Concensus Conference

DM: Diyabetes Mellitus

EGPA: Eozinofilik Granülomatöz Polianjitis

EUVAS: European Vasculitis Study Group

GPA: Granülomatöz Polianjitis

GFR: Glomerular Filtration Rate

HT: Hipertansiyon

KMD: Kemik Mineral Dansitometri

Kre: Kreatinin

L1-3: Lomber vertebra 1-3

MPA: Mikroskobik Polianjitis

NIH: National Institutes of Health

PTH: Parathormon

RA: Romatoid Artrit

RAS: Renin Anjiyotensin Sistemi

RLV: Renal Limited Vasculitis

RPGN: Rapidly Progressive Glomerulonephritis

SLE: Sistemik Lupus Eritematosus

WBC: White Blood Count



TABLÖLAR

Tablo 1. Tüm Hastaların Demografik Verileri

Tablo 2. Hasta ve Sağlıklı Kontrol KMD ve FRAX Değerleri

Tablo 3. Hastalar ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Tablo 4. Kemik Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verileri

Tablo 5. Çökme Kırığı Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verileri

ÖZET

Amaç: ANCA-ilişkili vaskülitler, granüloamatöz polianjitis, mikroskobik polianjitis ve eozinofilik polianjitis alt gruplarından oluşan küçük damar vaskülitleridir. İmmünsüpresiflerin kullanıma girmesiyle ANCA-ilişkili vaskülitlerde prognozda iyileşme gözlenirken, hastalarda tedavi ilişkili komorbidite insidansı artmıştır. Osteoporoz, komorbid durumların en önemlilerindendir. Ancak ANCA ilişkili vaskülit hastalarında kemik hastalığı sıklığı ve kemik hastalığını etkileyen faktörler ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastalarda düşük kemik kütlesine ve kırık gelişimine yol açabilecek faktörlerin saptanması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ANCA-ilişkili vaskülit tanılı 30 hasta dahil edildi. Yirmi sağlıklı kontrol ile hastaların verileri kıyaslandı. Hastaların ayrıntılı hastalık ve ilaç anamnezleri, KMD ölçümleri kaydedildi ve FRAX skorlaması ile kırık riskleri hesaplandı. Regresyon analizi ile kemik hastalığı ve kırık ile ilişkili faktörler araştırıldı.

Bulgular: Hastaların 18'i erkek (%60), 12'si kadındı (%40). Yaş ortalaması $58,5 \pm 11,7$ yılı. Hastaların %23,3'ünde osteoporoz, %50'sinde osteopeni saptandı. Sekiz hastada (%26,7) vertebra grafisinde çökme kırığı saptandı. Hasta ve sağlıklı kontrol grup karşılaştırıldığında, FRAX'a göre majör kırık riski ($p=0,02$), FRAX'a göre kalça kırığı riski ($p=0,032$) ve kreatinin değerleri ($p=0,001$) arasında anlamlı fark bulundu. Çoklu regresyon analizinde kemik hastalığı yalnızca menopoza ile ilişkili bulundu. Çökme kırığı ise çok değişkenli analizlerde yalnızca BMI ile ilişkili bulundu.

Sonuçlar: Çalışmamızda ANCA-ilişkili vaskülit hastalarında kemik hastalığının önemli bir sıklıkta eşlik edebildiğini ve kırık riskinin arttığını saptadık.

İmmünsüpresif tedavilerin de önemli birer risk faktörü olabileceğini, bu nedenle tedavide kullanılan tüm immünsüpresiflerin kemik hastalığı ve kırık ile ilişkisini ortaya koymayı hedefleyen daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: ANCA-ilişkili vaskülit, FRAX, immünsüpresif, kemik hastalığı, osteoporoz



ABSTRACT

Objective: ANCA-associated vasculitides are small-vessel vasculitis consisting of granulomatous polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic polyangiitis. After the use of immunosuppressive agents in ANCA-associated vasculitides, the prognosis has greatly improved, whereas the incidence of treatment-related comorbidity has increased in patients. Osteoporosis is one of the most important comorbid diseases observed in this patient population. However, there is not enough data about the frequency of bone disorders as well as factors affecting it in ANCA-associated vasculitis patients. In our study, we aimed to determine the incidence and factors that play a role in low bone mineral density and fractures in ANCA vasculitis patients.

Materials and Methods: Thirty patients with ANCA-associated vasculitis were included in the study. The data was compared with 20 healthy controls. Detailed disease and drug history, BMD measurements were recorded and fracture risks were calculated with FRAX scoring system. Factors associated with bone disorder and fractures were investigated using regression analysis.

Results: Eighteen patients were male (60%) and 12 were female (40%). The mean age was 58.5 ± 11.7 years. Osteoporosis and osteopenia were found in 23.3% and 50% of the patients, respectively. Stress fracture was detected in 8 patients (26.7%). When patients and healthy controls were compared, there was a significant difference between FRAX major fracture risks ($p = 0,02$), FRAX hip fracture risks ($p = 0,032$) and creatinine values ($p = 0,001$). In multivariate regression analysis, bone disorder was only associated with menopausal status ($p = 0,046$). Stress fracture was only associated with BMI in multivariate regression analysis ($p = 0,034$).

Conclusions: In our study, we found that bone disorder was frequently seen and the fracture risk was increased in ANCA-associated vasculitis patients. We believe immunosuppressive therapy is an important risk factor and larger studies are needed to determine the relationship between different kinds of immunosuppressive medications with bone disease and fracture.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, FRAX, immunosuppressive, bone disorder, osteoporosis



1. GİRİŞ ve AMAÇ

ANCA-ilişkili vaskülitler, granülomatöz polianjitis (GPA), mikroskobik polianjitis (MPA) ve eozinofilik polianjitis (eGPA) alt gruplarından oluşan küçük damar vaskülitleridir. Dolaşımda çoğunlukla saptanabilen, sitoplazmik antijenlere karşı gelişmiş anti-proteinase-3 (PR3-ANCA veya c-ANCA) veya anti-myeloperoksidaz (MPO-ANCA veya p-ANCA) antikorlarının neden olduğu düşünülen multisistemik hastalıklardır (1).

ANCA-ilişkili vaskülitler böbrek, akciğer, üst solunum yolları, çizgili kaslar, cilt, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemi tutabilir (1).

Tedavi edilmeyen vakalarda prognoz oldukça kötüyken, agresif tedavi ile hastaların %75'inde tam remisyon elde edilebilmektedir. Ağır hastalık tutulumu varlığında tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalıdır (1). ANCA-ilişkili vaskülitlerde tedavi iki ana komponentten oluşur: Başlangıçta yüksek doz immünsüpresif tedavi ile sağlanan remisyon indüksiyonu ve relapsı önlemek için değişken sürelerde, farklı dozlarda immünsüpresif tedavi ile remisyon idamesi (2). İndüksiyon tedavisinde yüksek doz glukokortikoidler ve sitotoksik ajanlar (siklofosfamid, rituksimab) kullanılırken uzun dönemde remisyonun devamı için azatiopürin, mikofenolat mofetil, rituksimab gibi ajanlar kullanılabilir (1).

Tedavinin bir sonucu olarak hastalarda yüksek kümülatif doz glukokortikoid ve sitotoksik ajanlara maruziyet olmaktadır (3). Tedavi ilişkili komplikasyonlar arasında hipertansiyon, osteoporoz, malignite ve diyabetes mellitus sayılabilir. ANCA-ilişkili vaskülitlerde osteoporoz sık görülür ve ön planda steroid ilişkili olduğu düşünülmektedir. Glukokortikoid ilişkili osteoporoz, sekonder osteoporozun en sık nedenidir ve gelecekteki kırık riskine işaret eder (4). Bu etki tedavi süresi, günlük doz ve kümülatif doz ile ilişkilidir. ANCA-ilişkili vaskülitli olan hastalar ek olarak siklofosfamide bağlı azalmış gonadal fonksiyon nedeniyle de kemik kaybı riski ile karşı karşıyadır (3). Bununla beraber bu hastaların çoğunda azalmış renal fonksiyona bağlı kemik metabolizması bozuklukları da mevcuttur. Ancak ANCA-ilişkili vaskülit

hastalarında osteoporoz sıklığı ve osteoporozu etkileyen faktörler ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır.

Literatür incelendiğinde ANCA-ilişkili vaskülitlerde steroid kullanımının osteoporoz ile ilişkili olduğunun gösterilmiş olduğu ancak siklofosfamid ve diğer immünsüpresiflerin osteoporoz üzerindeki direk etkisine dair kanıt olmadığı görülmektedir (3).

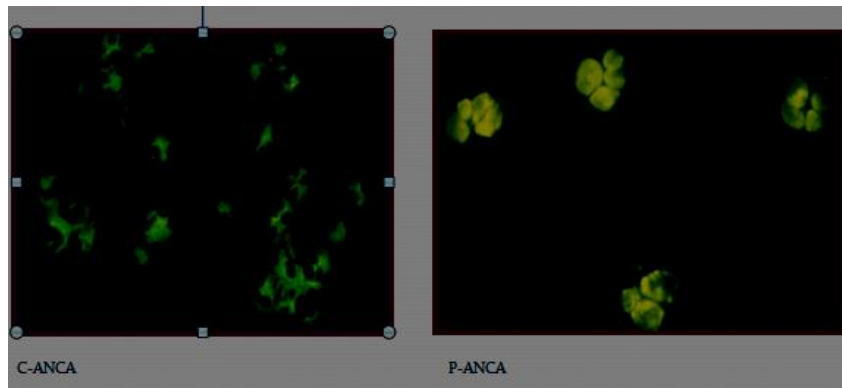
Çalışmamızda hastaların kullanmakta oldukları ve daha önceden kullanmış oldukları tüm immünsüpresif tedaviler ve kümülatif dozları incelenerek kemik kütlesi üzerindeki etkileri araştırılacaktır. Hastaların medikal anamnezi ile birlikte osteoporoz öyküleri, osteoporoz risk faktörleri, kırık öyküleri ve FRAX skorlaması ile kırık riskleri belirlenecektir. Böylece hastalarda düşük kemik kütlesine yol açabilecek hastalık ilişkili özellikleri ve kişisel risk faktörlerinin yanısıra; ANCA-ilişkili vaskülit nedeni ile almış oldukları tedavinin de osteoporoz ile ilişkisini ortaya koymayı hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

ANCA-ilişkili vaskülitler granümatöz polianjitis (GPA), mikroskobik polianjitis (MPA) ve eozinofilik polianjitis (eGPA) alt gruplarından oluşan; dolaşımda çoğunlukla saptanabilen, sitoplazmik antijenlere karşı gelişmiş anti-proteinase-3 (PR3-ANCA veya c-ANCA) veya anti-miyeloperoksidaz (MPO-ANCA veya p-ANCA) antikorlarının neden olduğu düşünülen, multisistemik küçük damar vaskülitleridir (1). Chapell Hill Konsensusu ile e-GPA, GPA, MPA ve idiyopatik hızlı ilerleyen glomerülonefriti (böbreğe sınırlı ANCA-ilişkili vaskülit) ANCA-ilişkili vaskülitler olarak sınıflandırmışlardır (5).

2.1. Patogenez

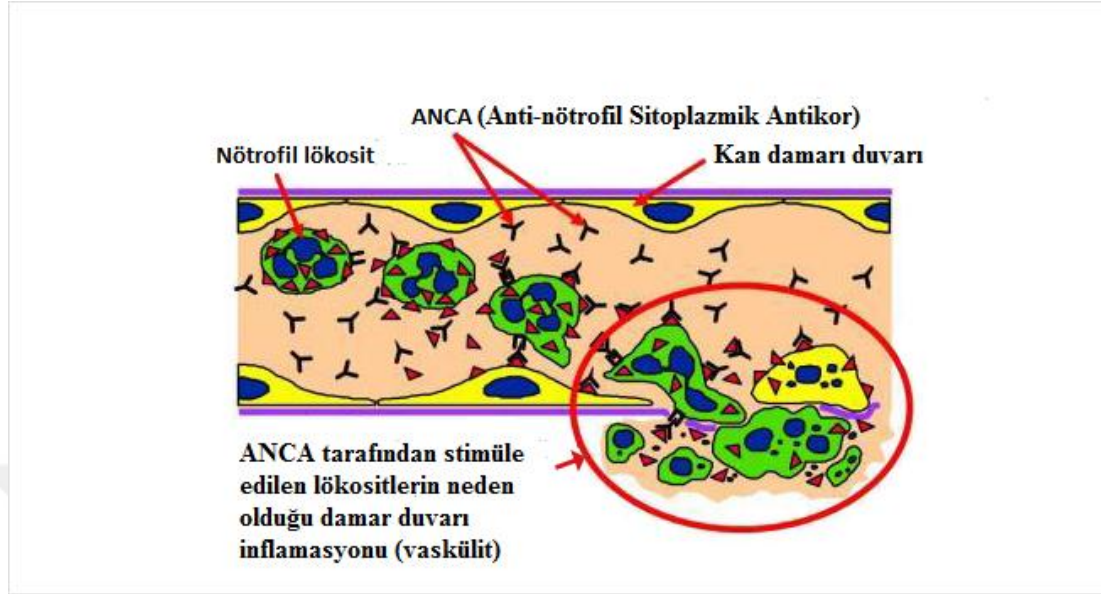
Nötrofil sitoplazmasında santralde granüler boyanma gösteren, serin proteaz 3'e karşı gelişen antikorlar, sitoplazmik-c- veya PR3-ANCA; perinükleer boyanma gösteren, mieloperoksidaza karşı gelişen antikorlar ise perinükleer-p- veya MPO-ANCA olarak sınıflandırılır (6).



Resim 1. İmmünfloresan görüntüleri.

Anti-nötrofil sitoplazmik antikorların nötrofilleri aktive etmesiyle birlikte nötrofillerin damar endoteline göç etmesi patogeneizde rol oynar. Damar endoteline

göç eden nötrofillerin etkisi ile salınan sitokinler inflamasyon ve hücre hasarına neden olur ve sonuç olarak multisistemik vaskülit kliniği oluşur (6).



Resim 2. ANCA-ilişkili vaskülit patogenezi.

2.2. Tanı ve Epidemiyoloji

Küçük damar vaskülitleri sınıflandırmasında sıklıkla 2012’de revize edilen The Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) kriterleri kullanılmaktadır. Ancak sınıflandırma algoritmalarında önemli kısıtlılıklar vardır. CHCC hastalığın tanımlamalarını sağlarken, sınıflandırma kriterlerini sağlamamıştır. Vaskülitler, patoloji, etkilenen damarların boyutu ve tutulan organlara göre tanımlamış ve geniş kabul görmüştür (7).

-GPA, MPA ve eGPA; diğer sistemik küçük damar vaskülitlerden immün deposit yokluğu ile ayrılmıştır.

-MPA; GPA ve eGPA’dan granülom oluşumunun yokluğu ve nekrotizan vaskülit varlığı ile ayrılmıştır.

-ANCA serolojisinin potansiyel değeri not edilmiş ancak tanı kriteri olarak dahil edilmemiştir (7).

Tanımlama ve sınıflandırma kriterleri ile ilgili kısıtlılıklar olması nedeni ile ‘PR3-ANCA hastalığı’, ‘MPO-ANCA hastalığı’ ve ‘seronegatif ANCA hastalığı’ terimlerini kullanma önerisi getirilmiştir. Bu yaklaşımla serolojik bulgulardan başka tanı kriteri gerekmemektedir. PR3-ANCA ve MPO-ANCA’nın MPA ve GPA terimlerine kıyasla

tedavi yanıtı, relaps ihtimali ve hasta sonuçlarını etkilemesi yönüyle prognostik açıdan daha belirleyici olması gerçeği de bu öneriyi desteklemektedir (7).

ANCA negatif pauci-immün glomerülonefriti olan hastalar GPA ve MPA spektrumunda düşünülmektedir ve benzer renal biyopsi bulguları ile prognoza sahiptirler. Ancak bazı klinik bulgularda farklılıklar olabilmektedir (7).

ANCA ilişkili vaskülitler nadir görülen hastalıklardır. GPA yaklaşık olarak 30/1 000 000 kişide görülür, kadın ve erkek cinsiyet eşit oranda tutulur. Üst ve alt solunum yollarında tutulum sıktır. Akut ve/veya kronik, tekrarlayan otit, sinüzit, rinit, subglottik stenoz görülebilir. Akciğerlerde infiltrasyon, kavitasyonlu veya kavitasyonsuz nodül oluşumu, alveolar hemoraji saptanabilir. Hastalık üst ve alt solunum yollarında granülomatöz karakterli lezyonlarla sınırlı kalabileceği gibi sistemik vaskülitik bulgular (çoğunlukla deri, mukoza, eklem, göz tutulumu) ile seyredebilir (5).

MPA yaklaşık olarak 5/1 000 000 kişide görülür, erkeklerde daha sıktır. MPA'nın başlıca klinik özellikleri hemoptizi, artralji, karın ağrısı, hematüri, proteinüri, kanama, kas ağrısı veya kas güçsüzlüğüdür. Hastaların %70'inde p-ANCA pozitifliği mevcuttur (5). Astım/allerji, granülomatöz üst solunum yolları tutulumu ve nodüler akciğer lezyonları beklenmezken, alveolar hemoraji MPA'da sıktır. Konstitüsyonel semptomlar görülebilir (5).

eGPA yaklaşık olarak 10-15/1 000 000 kişide görülür, kadın ve erkek cinsiyet eşit oranda tutulur. GPA'da olduğu gibi granülomatöz inflamasyon ve vaskülit bulguları bir arada görülebilir (5).

ANCA-ilişkili vaskülit tanısında, ANCA serolojisi ve doku biyopsisi bulguları kullanılır (7).

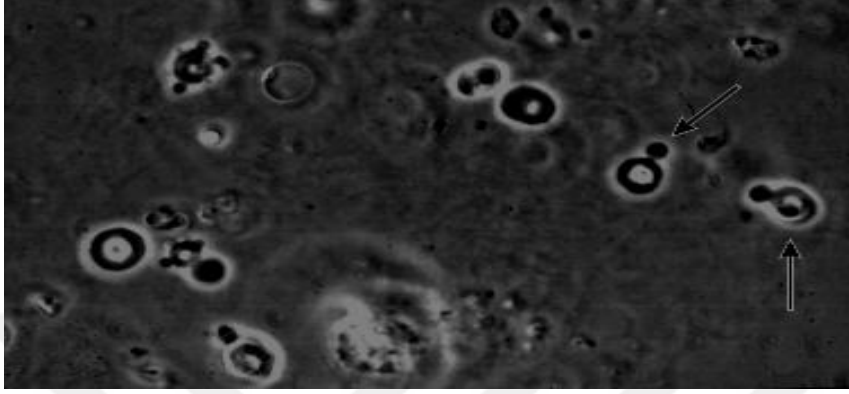
2.3. ANCA-ilişkili Vaskülitlerde Renal Bulgular

National Institutes of Health (NIH) çalışmalarında, hastaların ilk başvuruda yalnızca %18'inde glomerülonefritin kanıtlanmış olduğu, ancak genelde ilk iki yılda olmak üzere hastaların %77 ile %85'inde glomerülonefrit geliştiği saptanmıştır (7).

ANCA ilişkili vaskülitlerde glomerülonefrit bulguları diğer glomerülonefritlerle benzer olmakla beraber şöyle özetlenebilir:

-Normal renal fonksiyon ile birlikte asemptomatik hematüri,

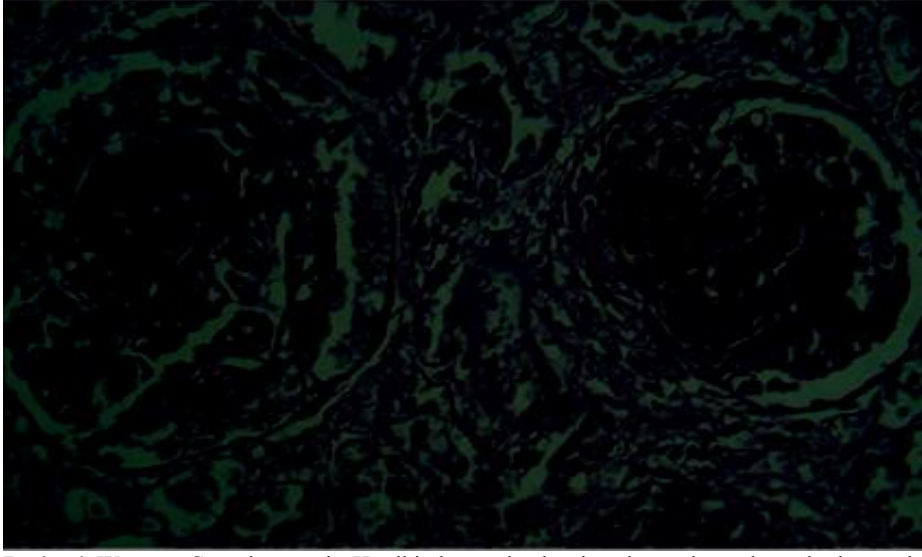
- Hematüri ve hücre silindirlerle seyreden günler, haftalar içinde serum kreatininde artışla beraber gelişen akut böbrek hasarı,
- Değişken derecede proteinüri,
- RPGN- Hızlı ilerleyen glomerülonefrit, bu grupta sık görülür (7).



Resim 3. Glomerüler kanaması olan hastada faz kontrast mikroskopisinde eritrosit silindirleri . Oklar akantositleri gösteriyor.

Böbrek GPA’da sık tutulan (%80) ve tanı koydurucu histopatolojik bulgulara sahip bir organdır (5). Aktif jeneralize hastalıkta, hastaların yaklaşık %95’e varan kısmında, serumda c-ANCA’lar görülür. c-ANCA, hastalığın aktive olduğunu işaret eden iyi bir belirleyici olarak görülmektedir. Tedavi esnasında c-ANCA’nın yükselmesi rekürrensi gösterir, hastalığın hafifleme dönemindeki hastalarda ise titre belirgin olarak azalmıştır veya test negatiftir (8).

MPA’da böbrek tutulumu anormal idrar sedimenti, nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği gibi farklı ciddiyette klinik tablolara yol açabilir. Anti-MPO (p-ANCA) pozitif olan MPA’da, anti-PR3 (c-ANCA) pozitifliği ile seyreden böbrek tutulumuna göre nükslerin daha az olduğu, ancak hastaların başvuruda GPA’ya kıyasla daha kronik lezyonlara sahip olduğu bildirilmiştir (5).



Resim 4. Wegener Granulomatosis. Her iki glomerül nekrotizan lezyonlar ve kapsüler kresentlerle, proliferatif özellikler gösteriyor. (Color Atlas of Renal Diseases, 2nd edition)

GPA ve MPA'da oldukça sık görülen böbrek tutulumu e-GPA'da düşük oranda saptanır (5). eGPA'da yaklaşık %50 vakada p-ANCA pozitifliği mevcuttur (8). eGPA'da ANCA pozitifliği klinik özellikleri farklı iki alt grup ayırt ettirmektedir. ANCA-pozitif alt grup purpura, glomerülonefrit, alveolar hemoraji, mononöritis multipleks ile seyreden küçük damar vaskülit, ANCA-negatif alt grup ise polip, akciğer infiltratları, kardiyomiyopati, mono/polinöropati, eozinofilik gastrit/enterit ile seyreden doku infiltrasyonu ve eozinofil lökosit toksik ürünlerinin yol açtığı tablo ile prezente olur (5).

2.4. Tedavi

ANCA-ilişkili vaskülitlerde tedavi iki ana komponentten oluşur: Başlangıç yüksek doz immünsüpresif tedavi ile remisyon indüksiyonu ve relapsı önlemek için değişken süre ve dozlarda immünsüpresif tedavi ile remisyon idame tedavisi (7).

İmmünsüpresif tedavi hemen hemen bütün hastalarda gerekmektedir. İleri renal tutulumu olan hastalar dahi agresif tedaviden fayda görebilir. Benzer şekilde uzun süren üst ve alt havayolu tutulumları da immünsüpresif tedaviden fayda görebilirler (7).

2.4.1. Başlangıç immünsüpresif tedavi

Başlangıç immünsüpresif tedavi tipik olarak siklofosfamid veya rituksimab ile kombine edilmiş yüksek doz glukokortikoidleri içerir. Ciddi hastalığı olan seçilmiş hastalar plazmaferezden de fayda görebilir. Başlangıç agresif immünsüpresif tedavinin etkinliği kanıtlanmıştır, çünkü tedavi edilmeyen jeneralize GPA'da iki yıllık mortalite, genellikle respiratuar veya renal yetmezliğe bağlı, %90'lara kadar çıkmaktadır. Mortalite siklofosfamid ve glukokortikoidlerin başlangıç tedavisi olarak kullanıma girmesiyle belirgin olarak azalmıştır (2).

Metotreksat da organ ya da hayatı tehdit edici olmayan hastalık durumunda (örneğin rinosinüzit, artrit, pulmoner nodül vb) ve normal renal fonksiyon varlığında yüksek doz glukokortikoidlerle kombine olarak başlangıç tedavide kullanılabilir (2).

Hastalık ciddiyetine göre tedavi yaklaşımı şu şekilde özetlenebilir:

-Organ tehdit edici ya da hayatı tehdit edici hastalıkta: Yüksek doz glukokortikoid tedavi ile siklofosfamid veya rituksimab önerilir. Siklofosfamid ve rituksimab arası seçim konusunda farklı görüşler mevcuttur. Bazı hastalarda, örneğin alopesi ya da fertilité ile ilgili düşünceleri varsa ve daha önceden siklofosfamid kullanılmışsa rituksimab başlangıç tedavisi olarak tercih edilir.

-Organ ya da hayatı tehdit edici olmayan hastalıkta: Glukokortikoid ile metotreksat kombinasyonu kullanılabilir. Ciddi olmayan hastalıkta başlangıç tedavisinde rituksimab da kullanılabilir, özellikle metotreksat kullanımının kontrendike olduğu bireylerde seçenek olabilir. Metotreksatla tedaviye yanıt vermeyen veya hastalık progresyonu olanlarda siklofosfamid ya da rituksimab ile tedavi denenebilir (2).

Plazmaferez tedavisinin ek olarak önerildiği durumlar ise, böbrek fonksiyonları hızla bozulan, ciddi böbrek disfonksiyonu olan (serum kreatinin >4,0 mg/dl, hemodiyaliz ihtiyacı gibi.) veya pulmoner hemorajisi olan hastalardır (2).

2.4.1.1. Glukokortikoid dozu

Glukokortikoid tedaviye başlanacağı zaman tedaviye pulse metilprednizolon ile başlamanın tüm hastalarda mı, yoksa yalnızca nekrotizan ya da kresentik glomerülonefrit ya da daha ciddi respiratuar hastalıkta mı uygulanması gerektiğine dair görüş birliği yoktur. Başlangıç dozu 3 gün 1 gram/gün'dür. Oral glukokortikoid

tedavi 1. günden ya da pulse metilprednizolon verildiyse 4. günden itibaren verilir, klasik doz günlük 1 mg/kg (maksimum 60-80 mg/gün) prednizon ya da eşdeğeridir (2).

Çeşitli prednizon azaltma şemaları mevcuttur. Genel olarak, başlangıç dozu 2 ya da 4 hafta devam ettirilir. Bu sürede belirgin iyileşme sağlandı ise, prednizon dozu yavaşça azaltılır, iki ayın sonuna kadar 20 mg/gün dozuna ulaşmak hedeflenir. Dirençli hastalık durumu dışında glukokortikoidler 4-6 aya kadar azaltılmalıdır (2).

2.4.1.2. Siklofosfamid bazlı rejim

Başlangıç immünespresif tedavide, siklofosfamidin günlük oral ya da aylık pulse dozlar halinde kullanımı mevcuttur. Karşılaştırma çalışmalarında iki rejimin de aktif hastalık remisyonunu benzer oranda sağladığı gösterilmiştir. Pulse intravenöz siklofosfamid tedavisi kümülatif siklofosfamid dozunu düşürmek için tedavide kullanıma girmiştir. Oral ve iv kullanımı karşılaştıran randomize çalışmalarda remisyon indüksiyonunu sağlama oranı iki grup arasında benzer bulunmuştur (2).

Oral siklofosfamid dozu tedavisi ise stabil remisyon sağlananıncaya kadar genelde 3-6 ay arası uygulanır. Beyaz küre sayısı yakın takip edilmeli ve siklofosfamid dozu ciddi lökopeniden kaçınacak şekilde ayarlanmalıdır. Ciddi renal disfonksiyonu olan hastalarda siklofosfamid dozu azaltılmalıdır (2).

2.4.1.3. Rituksimab bazlı rejim

Yakın zamanda yapılmış RAVE ve Rituxvas çalışmalarına göre, rituksimab vaskülit tedavisinde 6 ayda bir, 4 kere haftalık 375 mg/m² veya 2 hafta arayla 1 gram olarak uygulanabilir (2).

2.4.2. İdame tedavisi

Başlangıç immünespresif tedavi ile remisyon sağlandıktan sonra hemen hemen tüm hastalarda sıklıkla azatiopürin, rituksimab veya metotreksatla idame tedavisine geçilir. İdame tedavisinin hedefi relapsları önlemektir. Relaps, remisyon sağlandıktan sonra herhangi bir organ sisteminde aktif vaskülit semptom ve bulgularının rekürrensi olarak tanımlanır (9).

İdame tedavide glukokortikoidleri mümkün olduğunca kısa sürede kesmek hedeflenmektedir. İdame tedavi esnasında başarılı bir şekilde tedavisini sürdüren ancak kesildikten sonra relaps gösteren hastalarda tekrar remisyon indüklendikten sonra önceki kullanılan idame tedavi ile devam edilmesi önerilmektedir. Ancak idame tedavi daha uzun tutulmalıdır. Daha önce kullanılan ajan toksisite ya da farklı bir nedenden dolayı kullanılamıyorsa, diğer ilaçlardan tercih edilmelidir (9).

İdame tedavisi yeni tanı almış hastalara genellikle stabil remisyon sağlandıktan sonra 12-24 ay verilmektedir. Bazı yeni tanı hastalarda relaps riski yüksek ise veya hastanın bir ya da daha fazla relaps öyküsü varsa, özellikle organ hasarı eşlik ediyorsa, idame tedavisinin uzun bir süre devam ettirilmesi önerilmektedir (9).

İdame tedavinin farklı sürelerde kullanımını kıyaslayan randomize çalışmalar yoktur. Ek olarak düşük riskli hastalarda idame tedavisi olmaksızın da remisyonun devamlılığının olabildiği bilinmektedir (9).

İdame tedavisinin devamı, hastaya özel olarak; remisyon süresi, vaskülit alevlenmeleri öyküsü, ekstrarenal bulguların varlığı ve aktiviteleri, enfeksiyon ve diğer immünsüpresif riskleri dikkate alınarak bireysel olarak planlanmalıdır (10).

2.5. Prognoz

Glukokortikoidlerin ve immünsüpresiflerin kullanımı ile, ANCA ilişkili vaskülitlerde prognoz geçtiğimiz 50 yıl süresince belirgin bir iyileşme göstermiştir, bu hastalıkların ölümcül hastalıklar olmaktan çıkıp kronik durumlar haline dönüşmesi sağlanmıştır. Günümüzde uzun dönemdeki prognoz hastalık alevlenmelerinin sıklığı, hastalık aktivitesinin neden olduğu hasar ve tedavi ilişkili komorbiditeler tarafından belirlenmektedir (11). National Institute Of Health (NIH) tarafından yürütülen bir çalışmada, ortalama 8 yıllık takipte hastaların %86'sında yeterli tedaviye rağmen belirgin morbidite saptanmıştır. Sık ekstrarenal komplikasyonlar işitme kaybı (%35), kozmetik ve fonksiyonel nazal deformiteler (%28) ile trakeal stenoz (%13) olarak saptanmıştır. Hastaların %42'sinde kronik böbrek hastalığı mevcuttur. Bunların medyan serum kreatinini 2,6 mg/dl olarak saptanmıştır, %11'inde son dönem böbrek hastalığına ilerleme görülmüştür (2).

2.6. Tedavi Toksisitesi

ANCA-ilişkili vaskülitlerde mortalite 2,6 kat artmış olup, hayatı ve organları tehdit edici hastalıklardır. Aynı zamanda tedavide kullanılan glukokortikoidler ve diğer immünsüpresifler de hastalarda ciddi bir toksisite yaratmaktadır. Tedavi ilişkili advers etkiler ilk yıl ölümlerinin yaklaşık %60'ından sorumludur (12).

Dolayısıyla yakın zamanda yapılan çalışmalarda, immünsüpresiflerin toksisitesini minimize etmeye ve hedefe yönelik ajanlara ağırlık verilmeye başlanmıştır. Devam eden çalışmaların çoğu; remisyonun idamesi ve gerek hastalığın kendisi gerek tedavi toksisitesine bağlı kümülatif hasarı azaltmaya ve dolayısıyla bu kronik, relapslarla giden hastalığa sahip bireylerde yaşam kalitesinde iyileşmeye odaklanmaktadır (11).

European Vasculitis Study Group (EUVAS) tarafından 535 hastada yürütülen; MPA ve GPA'da kronik hasarın değerlendirildiği ilk büyük çalışmada, uzun dönem takipte en sık saptanan ek hastalıklar hipertansiyon (%41,5), osteoporoz (% 14,1), malignite (%12,6) ve diyabetes mellitus (%10,4) olarak saptanmıştır (12).

Yine 1998-2010 yılları arasında güney İsveç'te ANCA-ilişkili vaskülit tanısı almış 186 hastada yapılan popülasyon bazlı kohort çalışmada, tanı tarihinden sonra gelişen komorbiditeler normal sağlıklı popülasyon ile karşılaştırıldığında, sırasıyla rölatif risk oranı en yüksek osteoporoz olmak üzere , venöz tromboemboli, tiroid hastalıkları ve diyabetes mellitus saptanmıştır (13).

2.6.1. Osteoporoz

Osteoporoz, azalmış kemik kuvveti ve bunun yol açtığı artmış kırık riskini tanımlayan bir iskelet hastalığıdır. Osteoporoz tanısı temel olarak KMD (Kemik mineral dansitometre) kullanılarak yapılır. KMD ölçümünde önerilen yöntem dual X ray absorpsiyometri (DXA)'dır. DXA ile taranan kemik alanına düşen mineral yoğunluğu (BMD) ölçülmektedir. Fakat DXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken BMD değil T ve Z skorları kullanılır (14).

T skoru postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı için kullanılmalıdır (14).

Dünya Sağlık Örgütü, T skoru değerlerine göre KMD sınıflaması şöyledir,

- T skoru -1,0 ve üstü normal,
- T skoru -1,0 ile -2,5 arasında osteopeni,
- T skoru -2,5 altı osteoporoz,
- T skoru -2,5 altı ve fragilite kırığı varlığında ciddi osteoporoz (14).

Premenopozal kadın, 50 yaş altı erkek ve çocuklarda osteoporoz tanısı için Z skoru kullanılmalıdır. Buna göre Z skoru -2,0 ve altı ise kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi, -2,0 üstünde ise kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden bahsedilir (14).

The US Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) kadınlarda %37-50, 50 yaş üzerindeki erkeklerde %28-46 osteopeni görüldüğünü raporlamıştır. Osteoporoz prevalansı aynı gruplarda sırasıyla %13-18 ve %3-6'dır. Aynı yaş için osteoporozla bağlı kırık riskine göre daha düşük olmasına rağmen, düşük kemik yoğunluğu (osteopeni) daha fazla bireyi etkilemektedir. Amerika, Avrupa ve Avusturalya'da osteopenik ve osteoporotik kırık risklerini kıyaslayan epidemiyolojik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar sonucunda osteopenik hastalarda düşük travmaya bağlı kırık, osteoporotik hastalara göre daha fazla saptanmıştır, bunun nedeni osteopenik hasta sayısının belirgin fazla oluşudur (15).

2.6.2. FRAX skorlaması

Düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip her hasta kırık açısından benzer riske sahip değildir. Dolayısıyla doğru tedavi kararı için risk sınıflaması gerekmektedir. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü tarafından Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) geliştirilmiştir. FRAX modeli ile, hastaların 10 yıllık kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık riski, hastaların BMD ve kırık için risk faktörlerinden yola çıkılarak tahmini olarak hesaplanır. FRAX'ta ülkelere özgü kırık ve genel mortalite oranlarına göre ülkeler için ayrı skorlama modelleri oluşturulmuştur. Bu modellere göre Türkiye düşük kırık riski kategorisine alınmıştır. FRAX skorunun 50 yaş ve üzeri erkekler ile postmenopozal kadınlarda osteopeni varlığında kullanımı önerilmektedir. Ancak 40-50 yaş arası kişilerde de risk faktörleri mevcutsa ya da yakın zamanda geçirilmiş kırık öyküsü varsa kullanılabilir (15).

FRAX skorlamasında şu parametreler kullanılır,

-Yaş. Model 40-90 yaşa göre programlanmıştır. Bu yaş grubunun dışındaki hastalar için yine modelde 40-90 yaş grubunun kırık riski hesaplamaya alınır.

-Cinsiyet

-Boy

-Kilo

-Eski kırık öyküsü. Düşük travmalı veya spontan kırıklar ile vertebral grafide tesadüfen saptanan çökme kırıkları baz alınır.

-Ebeveynlerde kalça kırığı öyküsü

-Güncel sigara kullanımı. Evet-hayır olarak cevaplanır, eski sigara içimi ya da kullanılan kümülatif sigara miktarı değerlendirilmez.

-Oral glukokortikoid kullanımı. Evet-hayır olarak cevaplanır. Güncel ya da eski günlük 5 mg ya da üzeri prednizolon ya da eşdeğeri kullanımını ifade eder.

-Romatoid artrit (RA). Evet-hayır olarak cevaplanır. Net tanı almış RA hastaları evet olarak cevaplanmalıdır.

-Sekonder osteoporoz. Evet-hayır olarak cevaplanır. Malnütrisyonu, diyabete, hipertiroidizme, hipogonadizme, kronik karaciğer hastalığına, osteogenezis imperfektaya vb bağlı gelişen osteoporoz varlığı dahil edilir.

-Günde 3 Ünite ya da daha fazla alkol alımı. Evet-hayır olarak cevaplanır.

-Femur boyun BMD değeri. DXA cihaz seçimi yapıldıktan sonra değer girilir (15).

FRAX skorlamasında glukokortikoidler, alkol ve sigara kullanımı doz ve süre bilgileri dahil edilmeden skorlamaya alınır. Bu da doz ilişkili risk artışının yansımamasına yol açar. Ayrıca FRAX skorlamasında kemik metabolizmasını olumsuz etkileyen glukokortikoid dışı ilaçların (antiepileptikler, antikoagülanlar, antiöstrojenik ajanlar, kanser ilaçları gibi.) kullanımına ait veri kullanılmamaktadır. Ayrıca FRAX skorlamasında yalnızca femur BMD kullanılması, femur T skoru

lomber T skorundan yüksek olan hastalarda, kırık riskinin olduğundan düşük hesaplanmasına yol açabilir (15).

National Osteoporosis Foundation (NOF) kılavuzunda, 10 yıllık FRAX kırık riski eşik değeri kalça için %3, majör osteoporotik kırık için % 20 kabul edilirken, üzerindeki değerlerde tedavi önerilmektedir (15).

American College of Rheumatology kılavuzlarının da 2010 güncellemesinde FRAX'ın glukokortikoid ilişkili osteoporozda kırık riskini belirlemede kullanılabileceği belirtilmiştir (4).

2.6.3. ANCA-ilişkili vaskülitlerde osteoporoz

Osteoporoz, ANCA-ilişkili vaskülit hastalarındaki komorbid durumları araştıran çalışmalarda sık görülen bir durum olarak öne çıkmaktadır. Özellikle indüksiyon tedavisinin temelini oluşturan glukokortikoid ve siklofosfamid tedavisinin bir yan etkisi olarak düşünülebileceği gibi, ANCA-ilişkili vaskülitlerdeki inflamasyon veya azalmış renal fonksiyona bağlı kemik metabolizması bozuklukları ile de ilişkilendirilebilir.

Glukokortikoid ilişkili osteoporoz, sekonder osteoporozun en sık nedeni olup gelecekteki kırık riskine işaret eder. Glukokortikoid tedavisi, özellikle kullanımın ilk birkaç ayında en fazla olmak üzere kemik kaybı ile ilişkilidir. Artmış kırık riskinin günlük en az 2,5 ile 7,5 mg arası prednizon ya da eşdeğeri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Glukokortikoidler osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar üzerinde direk olarak etkilidir. Glukokortikoidler kemik rezorbsiyonunu arttırırken kemik yapımını azaltır. Ek olarak, glukokortikoidler gonadotropin sekresyonunu inhibe eder ve androjen ve östrojen sekresyonunu azaltarak kemik rezorbsiyonunu arttırırlar (4).

Glukokortikoidler ayrıca bağırsaktaki kalsiyum kanallarının ekspresyonunu azaltarak kalsiyum emilimini etkilerken, aynı zamanda böbrekten kalsiyum atılımını da arttırırlar. Her iki durumda da serum parathormon (PTH) seviyesinde artış ve dolayısıyla artmış kemik yıkımı olur (4).

Uzun dönem kullanımda glukokortikoidlerin iskelet üzerindeki baskın etkisi, kemik yapımının azalmasıdır. Bu etkisini de, osteoblastların proliferasyonu ve farklılaşmasını

direk inhibe ederek gösterir. Ayrıca glukokortikoidler matür osteoblast ve osteositlerin apoptozunu arttırarak kemik yapımını baskılar (4).

Glukokortikoid kullanımı özellikle vertebral kemikteki kırık riskini arttırır. Kırık riski glukokortikoid kullanlarda %30-50 oranında bulunmuştur. Kırık riski ileri yaş, kullanılan doz ve süre ile ilişkilidir. Altta yatan hastalık da kırık riskini etkiler, örneğin inflamatuvar hastalıklarda hastalığın kendisi de kemik kaybı ve kırık riskinde artışa yol açacağından, kırık riski daha da artmıştır (4).

Glukokortikoid kullanan tüm hastalar kırık riski açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede FRAX gibi kırık riskini tahmin eden programlar kullanılarak hesaplama yapılabilir (4). National Osteoporosis Guideline Group tarafından oluşturulan güncel İngiltere rehberleri, osteoporoz riski olan tüm hastalarda, BMD (Kemik mineral dansitesi) değerlendirmesi ve farmakoterapiyi yönlendirmeye yardım edebilecek FRAX gibi valide edilmiş ölçüm araçları kullanımını önermektedir (17). Ancak FRAX skorlamasında, glukokortikoid kullanımı var ya da yok olarak değerlendirilir, dolayısıyla uzun süre glukokortikoid kullanan hastalarda doğruluğu sınırlıdır (16). Ayrıca KMD 40 yaşın üzerinde 3 aydan uzun süre glukokortikoid kullanan bireylerde veya bu yaşın altında da yüksek doz (20 mg ve üzeri günlük prednizona eşdeğer) kullanan, ya da herhangi bir yaşta uzun süre kullananlarda yapılmalıdır. Bazal KMD'de osteoporozu ya da kırık öyküsü olmasa dahi tüm hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ölçümü de yapılmalıdır. Ayrıca tedavi kararı net olmayan hastalar için vertebra görüntülemesi de önerilmektedir. Daha önceden bilinmeyen vertebral kırığın saptanması farmakolojik tedavi kararında önemli olabilir (17).

Literatürde siklofosfamidin kemik üzerindeki olumsuz etkilerini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Zhao ve ark. tarafından siklofosfamidin kemikler üzerindeki etkisinin araştırıldığı, erkek fareler üzerinde yapılan çalışmada siklofosfamid tedavisinin özellikle kemik yapımı olmak üzere kemik remodelingini azaltarak osteoporozu indüklediği gösterilmiştir (18).

Sonuç olarak, halen ANCA ilişkili vaskülit hastalarında osteoporoz sıklığı ve osteoporozu etkileyen faktörler ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Literatür incelendiğinde ANCA-ilişkili vaskülitlerde steroid kullanımının osteoporoz ile ilişkili olduğunun gösterilmiş olduğu ancak siklofosfamid ve diğer immünsüpresiflerin

osteoporoz üzerine direk etkisine dair kanıt olmadığı gör÷lmektedir (3). Çalışmamızın amacı, ANCA-ilişkili vaskülit hastalarında hastalık ilişkili faktörlerin yanısıra, tedavide kullanılan ilaçların osteoporoz ve FRAX kırık riskine etkisini araştırmaktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Polikliniği tarafından takipli, 'ANCA ilişkili vaskülit' tanılı 30 hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18 yaş üstü olmak
2. Biyopsi ile kanıtlanmış 'ANCA ilişkili vaskülit' tanısı almış olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. 18 yaş altı olmak
2. Çalışmaya katılmayı istememek
3. Gebelik durumu
4. Aktif malignite veya enfeksiyon gibi vaskülit dışı akut inflamatuvar süreçler

3.2. Veri Toplama Yöntemi

Hazırlamış olduğumuz 'ANCA-ilişkili vaskülitlerde osteoporoz ile ilişkili faktörler" takip formu dahilinde hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile birlikte medikal özgeçmiş bilgileri not edildi. ANCA ilişkili vaskülit tanı tarihi, hastalığın aktif olup olmadığı, antikor pozitifliği, kullanılan immünsüpresif ilaçlar, kümülatif dozları ile relapslarda kullanılan indüksiyon tedavilerinin kaç kez alındığı hasta dosyaları incelenerek kaydedildi. Ayrıca hastaların diğer hastalıkları ve diğer nedenlerle son 6 aydır kullanmakta oldukları ilaçları sorgulandı. Bunlarla birlikte hastaların osteoporoz

açısından medikal özgeçmişleri ile ilgili olarak; kırık öyküsü ve osteoporoz risk faktörleri (ebeveynde kalça kırığı öyküsü, osteoporoz öyküsü, sigara tüketimi vb) ve hastaların osteoporoz nedeni ile kullanmakta oldukları veya geçmişte kullandıkları ilaçları kaydedildi. Hastaların mevcut durumunu saptamak adına son bir yıl içinde çekilmiş olan femur boyun, lomber kemik ve ön kol kemik mineral yoğunluğu sonuçları ile torakolomber veya skolyoz grafileri değerlendirildi. KMD için GE Healthcare marka cihaz kullanıldı. Osteoporoz ve osteopeni tanısı Dünya Sağlık rgt kriterleri baz alınarak yapıldı (14). FRAX skorlaması ile kırık riskleri, FRAX Türkiye hesaplama aracı kullanılarak yapıldı. Hesaplama aracına University of Sheffield internet sitesinden ulaşıldı (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>). FRAX hesaplama aracında yaş, cinsiyet, kilo, boy, eski kırık öyküsü, ebeveynde kalça kırığı öyküsü, güncel sigara ve alkol öyküsü, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit ve sekonder osteoporoz öyküsü evet ya da hayır olarak ve femur BMD bilgileri kullanıldı. İnsidental vertebral fraktür, daha önce intakt vertebrada, vertebral yükseklikte %15'ten fazla azalma olarak ya da eski kırık olduğu bilinen vertebrada 4 mm'den fazla azalma olarak tanımlanır (19). Skolyoz grafisinde veya torakolomber grafide çökme kırığı varlığı bu kriterlere göre değerlendirildi. Hastaların mevcut olan böbrek fonksiyon testleri (BUN, Kreatinin, 24 saatlik idrarda protein, GFR) ve kalsiyum, fosfor, parathormon, 25-OHvit D gibi kemik metabolizması ile ilişkili laboratuvar değerlendirmeleri kaydedildi.

Kontrol grubu olarak, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniklerinde tarama amaçlı Kemik Dansitometre ve 25-OHD3 tetkiki istenen yaş ve cinsiyet dağılımları çalışma grubu ile uyumlu 20 hasta dahil edildi.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Protokol Kodu: 09.2017.676)

3.3. İstatistiksel Yöntem

Çalışma hastalarının karakteristikleri, kategorik değişkenler için yüzdeler ve sürekliliği olan değişkenler için uygun olduğu şekilde ortalama ya da medyan olarak ifade edildi. Gruplar arasında sürekliliği olan medyan olan değişkenlerin karşılaştırılmasında non parametrik Mann-Whitney U-testi, sürekliliği olan ortalama olan değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik independent samples t-test, kategorik verinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

Kırık ve kemik hastalığına etki eden faktörleri araştırmak ve risk faktörlerinin etkisini incelemek için Cox regresyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel analiz için, p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

Veriler SPSS (versiyon 20.0; SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik paketi ile analiz edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 30 ANCA-ilişkili vaskülit tanılı hasta ve 20 sağlıklı kontrol dahil edildi.

4.1. Demografik Veriler

Hastaların 18'i erkek (%60) ve 12'si kadındı (%40). Yaş ortalaması $58,5 \pm 11,7$ yılı. Sağlıklı grupta ise hastaların 10'u kadın (%50), 10'u erkekti (%50). Yaş ortalaması ise $59,3 \pm 7,1$ yılı.

Hastalık süresi $67,7 \pm 72,1$ ay (2-240 ay, medyan 36 ay) olarak saptandı. Hastaların 16'sında p-ANCA pozitifliği (%53,3), 12'sinde c-ANCA pozitifliği (%40) saptanırken, 2 hastada ANCA negatifliği (%6,7). Hastaların 13'ü MPA (%43,3), 17'si GPA (%56,7) tanılıydı. 3 hastada aktif hastalık mevcuttu (%10). 7 hasta tam remisyonda (%23,3), 20 hasta kısmi remisyundaydı (%66,7).

Hastalarda mevcut komorbid hastalıklar değerlendirildiğinde sırasıyla, kardiyovasküler hastalıklar (%66,7, n=20), diyabet dışı endokrin hastalıklar (%13,3, n=4), trombotik hastalıklar (derin ven trombozu ve pulmoner emboli) ve diğerleri (solunum sistemi hastalıkları, vitamin eksikliği) olarak sınıflandırıldı. Hastaların %73,3'ünde HT (n=22), %20'sinde DM (n=6) tanısı mevcuttu. Kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde, proton pompa inhibitörleri (%70) en sık kullanılan ilaç olarak saptanırken, ikinci sırada RAS blokörleri (%40) ve kalsiyum kanal blokörleri (%40) gelmekteydi. Hastaların 14'ü vitamin D tedavisi (%46,7) ve 18'i ise kalsiyum tedavisi (%60) almaktaydı. 3 hasta osteoporoz tedavisi almaktaydı; bunların 2'si bisfosfonat, 1'i denosumab kullanmaktaydı.

Hastaların %60 ı son muayenelerinde halen steroid kullanırken (n=18), %46,7'si azatiopürin (n=14), %23,3'ü rituksimab (n=7) ve %3,3'ü metotreksat (n=1) kullanmaktaydı. Mikofenolat mofetil veya siklofosfamid kullanımına devam eden hasta yoktu.

Yüzde 30 hastada kırık öyküsü (n=9), %23,3 hastada ise travma öyküsü mevcuttu (n=7). Ailede kalça kırığı öyküsü ve ailede osteoporoz öyküsü hastaların %10'unda mevcuttu (n=3). Kadın hastaların %58'i (n=7) postmenopozal durumdaydı.

Hastaların %23,3'ünde (n=7) kemik dansitometre ile osteoporoz saptanırken, %50'sinde (n=15) osteopeni mevcuttu. Hastaların %26,7'sinde (n=8) vertebra grafisinde çökme kırığı saptandı. Sağlıklı grupta ise %20'sinde kemik dansitometre ile osteoporoz saptanırken (n=4), %75'inde osteopeni saptandı (n=15). İki grup arasında kemik hastalığı varlığı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,076). Hastaların demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tüm Hastaların Demografik Verileri

Karakteristikler	
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	12 (40)
Erkek	18 (60)
Yaş, (yıl)	58,5 ± 11,7
Seroloji, n (%)	
p-ANCA	16 (53,3)
c-ANCA	12 (40)
ANCA negatif	2 (6,7)
Tanı, n (%)	
MPA	13 (43,3)
GPA	17 (56,7)
Hastalık süresi, (ay)	67,7 ± 72,1
BMI, (kg/m ²)	27,5±4,6
Hastalık durumu, n (%)	
Aktif hastalık	3 (10)
Tam remisyon	7 (23,3)
Kısmi remisyon	20 (66,7)
Osteoporoz, n (%)	7 (23,3)
Osteopeni, n (%)	15 (50)
Çökme kırığı, n (%)	8 (26,7)

MPA: Mikroskobik polianjitis, GPA: Granülomatöz Polianjitis, BMI: Beden kitle indeksi,

Hastalarda ortalama femur BMD değeri $0,91 \pm 0,19 \text{ g/cm}^2$, L1-L4 BMD $1,14 \pm 0,24 \text{ g/cm}^2$, radius BMD $0,82 \pm 0,21 \text{ g/cm}^2$ olarak saptandı. Sağlıklı grupta femur BMD değeri $0,9 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$, L1-L4 BMD $1,1 \pm 0,14 \text{ g/cm}^2$, radius BMD $0,78 \pm 0,08 \text{ g/cm}^2$ olarak saptandı.

Hastalarda FRAX major kırık riski $9,4 \pm 7,2$ (%2,3-35), FRAX kalça kırığı riski $2,2 \pm 3,2$ (%0-14); sağlıklı kontrol grubunda ise, FRAX major kırık riski $5,93 \pm 3,18$, FRAX kalça kırığı riski $0,88 \pm 0,80$ (%0,1-2,90) olarak hesaplandı. Hasta ve sağlıklı kontrol grup karşılaştırıldığında, FRAX'a göre majör kırık riski oranları, FRAX'a göre kalça kırığı riski oranları ve hastaların kreatinin değerleri arasında anlamlı fark bulundu. FRAX skorlamasına göre, 5 hastada 10 yıllık majör kırık riski %20'nin üzerinde, 7 hastada kalça kırığı riski %3'ün üzerinde bulundu. Hiçbir sağlıklı kontrolde bu oranların üzerinde kırık riski saptanmadı. Hasta ve sağlıklı kontrollerin KMD ve FRAX değerleri ile grupların karşılaştırılması Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve Sağlıklı Kontrol KMD ve FRAX Değerleri

	Hasta	Sağlıklı Kontrol
BMD, (g/cm ²)		
Femur	$0,91 \pm 0,19$	$0,9 \pm 0,13$
Lomber	$1,14 \pm 0,24$	$1,1 \pm 0,14$
Radius	$0,82 \pm 0,21$	$0,78 \pm 0,08$
FRAX skoru, (%)		
Major	$9,4 \pm 7,2$	$5,9 \pm 3,2$
Kalça Kırığı	$2,2 \pm 3,2$	$0,9 \pm 0,8$

BMD: Kemik mineral yoğunluğu

Tablo 3. Hastalar ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

	Hasta	Sağlıklı	P değeri
Frax majör, (%)	9,4 $\pm$ 7,2	5,9 $\pm$ 3,2	0,02
Frax kalça, (%)	2,2 $\pm$ 3,2	0,9 $\pm$ 0,8	0,032
Kre., (mg/dl)	2,2 $\pm$ 1,7	0,7 $\pm$ 0,2	0,001
Ca, (mg/dl)	9,5 $\pm$ 0,6	9,8 $\pm$ 0,3	0,081
Kemik Hast., (n)	17	16	0,076
Osteoporoz, (n)	7	4	0,954

Kemik Hast: Kemik hastalıkları, Kre: kreatinin, Ca: Kalsiyum

Kemik hastalığı (osteoporoz ve/veya osteopeni) olan hastalar hastalık yerine göre incelendiğinde, hastaların 1'inde üç bölgede (femur, lomber ve radius) osteoporoz bulunmaktayken, 2'sinde iki bölgede, 4'ünde tek bölgede osteoporoz bulunmaktaydı. Osteoporozu olan 7 hastanın 6'sında radiusta (%85,7), 3'ünde femurda (%42,8) ve 2'sinde lomber (%28,5) osteoporoz mevcuttu. Sağlıklı grupta ise osteoporozu olan 4 kişinin 4'ünde radiusta (%100), 1'inde femur boynunda (%25) osteoporoz mevcuttu.

4.2. Kemik Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların Verileri

Kemik hastalığı olan grupta 3 hastada ANCA-ilişkili vaskülit açısından aktif hastalık durumu mevcutken, kemik hastalığı olmayan grupta aktif hastalığı olan yoktu

(p=0,239). Kemik hastalığı olan grupta 8, olmayan grupta 9 hastada tanı granüloamatöz polianjit; kemik hastalığı olan grupta 9, olmayan grupta ise 4 hastada tanı mikroskobik polianjitis olarak saptandı (p=0,283). İki grup arasında hastalık aktivasyonu ve hastalık alt tipi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Kemik hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında hastalık süresi açısından da fark mevcut değildi ($65,3 \pm 69,7$ vs $70,9 \pm 78$ ay, p=0,837).

Kemik hastalığı olan grupta 7 hastada travmaya bağlı kırık öyküsü varken, kemik hastalığı olmayan grupta travmaya bağlı kırık öyküsü olan hasta yoktu; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01). Menopoz kemik hastalığı olan kadınların 7'sinde mevcutken, kemik hastalığı olmayan kadınlarda yoktu; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,003). Ancak iki grup arasında vertebra grafisinde çökme kırığı açısından fark saptanmadı (6 vs 2, p=0,407).

Kemik hastalığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında; yaş ($64,1 \pm 8,7$ vs $51,2 \pm 11,2$ yıl, p=0,001), FRAX major kırık riski ($\%14,3 \pm 8,6$ vs $\%5,1 \pm 1,8$, p=0,001) ve FRAX kalça kırığı riskinde ($\%4,2 \pm 3,9$ vs $\%0,5 \pm 0,5$, p=0,002) iki grup arasında anlamlı fark saptandı.

İlaç kullanımları incelendiğinde iki grup arasında antidepresan, antiepileptik, proton pompa inhibitörü, D vitamini, kalsiyum, RAS blokörü, kalsiyum kanal blokörü kullanımı açısından anlamlı fark yoktu. Kemik hastalığı olan grupta 12 hasta sigara kullanırken, kemik hastalığı olmayan grupta 5 hastanın sigara kullandığı görüldü (p=0,138).

Kemik hastalığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, pulse steroid kullanımı öyküsü açısından iki grup arasında fark yoktu (p=0,242); ancak pulse siklofosfamid kullanımı öyküsü istatistiksel olarak anlamlı fark göstermekteydi ($\%58,8$ vs $\%15,3$, p=0,026). Benzer şekilde iki grup arasında siklofosfamid pulse sayısında da farklılık mevcuttu (p=0,024). İki grup karşılaştırıldığında, kümülatif steroid dozu ($11\ 293,9 \pm 7440,2$ vs $10\ 110 \pm 7997,8$ mg, p=0,679) ve pulse steroid sayısı ($2,5 \pm 1,4$ vs $1,9 \pm 1,9$, p=0,373) açısından anlamlı fark yoktu. Kümülatif siklofosfamid dozu, kümülatif azatiopürin dozu ve kümülatif rituksimab dozları da benzerlik göstermekteydi.

İki grubun laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında kreatinin ($2,4 \pm 2$ mg/dl vs $1,8 \pm 1,3$ mg/dl, $p=0,413$), 25OH vitamin D ($18,9 \pm 9,7$ mcg/L vs $25,4 \pm 9,6$ mcg/L, $p=0,094$), ctx ($1,1 \pm 1$ ng/ml vs $0,7 \pm 0,5$ ng/ml, $p=0,423$) ve osteokalsin ($17,8 \pm 26,3$ ng/ml vs $11,5 \pm 9,2$ ng/ml, $p=0,423$) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca iki grup karşılaştırıldığında, kalsiyum, fosfor, parathormon, alkalen fosfataz değerleri arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4).

Kemik hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında serbest T4 ($0,9 \pm 0,1$ vs $0,8 \pm 0,1$ ng/dl, $p=0,014$) ve folik asit değerleri farklılık göstermekteydi ($13,1 \pm 7,5$ vs $6,1 \pm 1,6$ mcg/L, $p=0,011$).

Hastaların 24 saatlik idrar incelemelerinde, 24 saatlik idrarda protein ortalamaları ($736,3 \pm 721,1$ mg/gün vs $1401,5 \pm 1735,8$ mg/gün, $p=0,214$) ile 24 saatlik idrarda sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, klor, ürik asit atılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Kemik hastalığını etkileyen faktörler incelendiğinde, Cox çoklu regresyon analizinde sadece menopoza ile kemik hastalığı arasında ilişki bulundu ($p=0,046$).

Tablo 4 kemik hastalığı olan ve olmayan hastaların demografik ve laboratuvar verilerini göstermektedir.

Tablo 4. Kemik Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verileri

	Kemik Hastalığı Olanlar	Kemik Hastalığı Olmayanlar	P değeri
Yaş, (yıl)	$64,1 \pm 8,7$	$51,2 \pm 11,2$	0,001
Hastalık süresi, (ay)	$65,3 \pm 69,7$	$70,9 \pm 78$	0,837

Tablo 4. Kemik Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Laboratuar Verileri (Devamı)

Kümülatif steroid, (mg)	11293,9 $\pm$ 7440,2	10110 $\pm$ 7997,8	0,679
FRAX majör, (%)	14,3 $\pm$ 8,6	5,1 $\pm$ 1,8	0,001
FRAX kalça, (%)	4,2 $\pm$ 3,9	0,5 $\pm$ 0,5	0,002
HbA1c, (%)	5,9 $\pm$ 0,8	5,5 $\pm$ 0,9	0,281
Kre, (mg/dl)	2,4 $\pm$ 2	1,8 $\pm$ 1,3	0,413
Ca, (mg/dl)	9,6 $\pm$ 0,8	9,5 $\pm$ 0,4	0,646
P, (mg/dl)	3,3 $\pm$ 0,9	3,2 $\pm$ 0,7	0,650
PTH, (pg/ml)	91,5 $\pm$ 63,1	87,2 $\pm$ 94,9	0,888
25OH-D, (ng/ml)	18,9 $\pm$ 9,7	25,4 $\pm$ 9,6	0,094
Ctx, (ng/ml)	1,1 $\pm$ 1	0,7 $\pm$ 0,5	0,423
ALP, (IU/L)	100,2 $\pm$ 37,5	88,3 $\pm$ 31,7	0,431

Tablo 4. Kemik Hastalığı Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verileri (Devamı)

TSH, (mIU/ml)	2,5 $\pm$ 3,5	1,5 $\pm$ 0,9	0,344
T4, (ng/dl)	0,9 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,014
Alb, (g/dl)	4 $\pm$ 0,7	4,2 $\pm$ 0,3	0,211
Folat, (ng/ml)	13,1 $\pm$ 7,5	6,1 $\pm$ 1,6	0,011
Proteinüri, (mg/gün)	736,3 $\pm$ 721,1	1401,5 $\pm$ 1735,8	0,214

Kre: Kreatinin, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, PTH: Parathormon, Ctx: C-telopeptid, ALP: Alkalen fosfataz, TSH: Tiroid stimulan hormon, Alb: Albumin.

4.3. Çökme Kırığı Olan ve Olmayan Hastaların Verileri

Vertebra grafisinde çökme kırığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, yaş ortalaması iki grup arasında istatistiksel olarak farklı bulundu ($65,5 \pm 7,2$ vs $56 \pm 12,1$ yıl, $p=0,047$). Kırık olan ve olmayan hastalar arasında hastalık süresi açısından anlamlı fark saptanmadı ($70,9 \pm 64,1$ vs $66,6 \pm 76,3$ ay, $p=0,889$). İki grup arasında kümülatif steroid dozu, pulse steroid sayısı, kümülatif siklofosfamid dozu, kümülatif azatiopürin dozu, kümülatif rituksimab dozları istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

Kırığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında BMI ($30,4 \pm 5,1$ vs $26,4 \pm 4$ kg/m^2 , $p=0,033$) ve bel çevresi ($106,3 \pm 15,2$ cm vs $95,8 \pm 10,6$ cm, $p=0,043$) açısından fark mevcuttu.

İki grup laboratuvar değerleri açısından karşılaştırıldığında 25OHvitamin D, ctx, osteokalsin, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, PTH ve kreatinin düzeyleri arasında fark yoktu (Tablo 5). Gruplar arasında yalnızca serbest T4 düzeyleri farklılık göstermekteydi ($0,9 \pm 0,1$ vs $0,8 \pm 0,1$ ng/dl, $p=0,036$). 24 saatlik idrar tetkikleri karşılaştırıldığında 24 saatlik idrarda protein ($546,8 \pm 622,7$ vs $1261,3 \pm 1496,9$ mg/gün, $p=0,237$) ile 24 saatlik idrarda sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, klor atılımlarında da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5).

Hastalarda kırığı etkileyen faktörler Cox çoklu regresyon analizi ile incelendiğinde, sadece BMI ile kırık arasında ilişki saptandı ($p=0,034$).

Çökme kırığı olan ve olmayan hastaların demografik ve laboratuvar verileri Tablo 5 te gösterilmektedir.

Tablo 5. Çökme Kırığı Olan ve Olmayan Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verileri

	Çökme Olanlar	Kırığı Çökme Olmayanlar	P değeri
Yaş, (yıl)	65,5 $\pm$ 7,2	56 $\pm$ 12,1	0,047
Hastalık süresi, (ay)	70,9 $\pm$ 64,1	66,6 $\pm$ 76,3	0,889
Kümülatif steroid, (mg)	10648,3 $\pm$ 8861,8	10829,1 $\pm$ 2362,2	0,955
BMI, (kg/m ²)	30,4 $\pm$ 5,1	26,4 $\pm$ 4	0,033
FRAX majör, (%)	10,7 $\pm$ 7,9	10,2 $\pm$ 8,2	0,865
FRAX kalça, (%)	2,4 $\pm$ 2,8	2,6 $\pm$ 3,8	0,889

Tablo 5. Çökme Kırığı Olan ve Olmayan Hastaların D ve Laboratuar Verileri(Devamı)

HbA1c, (%)	6,3 $\pm$ 1	5,6 $\pm$ 0,7	0,065
Kre, (mg/dl)	1,6 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 2	0,309
Ca, (mg/dl)	9,5 $\pm$ 0,7	9,5 $\pm$ 0,6	0,876
P, (mg/dl)	3 $\pm$ 0,9	3,4 $\pm$ 0,8	0,230
PTH, (pg/ml)	86,3 $\pm$ 69,6	90,8 $\pm$ 80,5	0,896
25OH-D, (ng/ml)	20,6 $\pm$ 10	22,1 $\pm$ 10,3	0,736
Ctx, (ng/ml)	0,6 $\pm$ 0,5	1 $\pm$ 0,9	0,270
TSH, (mIU/ml)	1,9 $\pm$ 1,8	2,1 $\pm$ 3	0,900
T4, (ng/dl)	0,9 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,036
Alb, (g/dl)	4,1 $\pm$ 0,8	4 $\pm$ 0,5	0,707
Folat, (ng/ml)	9,3 $\pm$ 4,3	11,1 $\pm$ 7,7	0,539

Proteinüri, (mg/gün)	546,8±622,7	1261,3±1496,9	0,237
----------------------	-------------	---------------	-------

Kre: Kreatinin, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, PTH: Parathormon, Ctx: C-telopeptid, ALP: Alkalen fosfataz, TSH: Tiroid stimulan hormon, Alb: Albumin



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Nefroloji Bilim Dalı tarafından takip edilen 30 ANCA-ilişkili vaskülit tanılı hasta dahil edildi. Çalışmanın sonucunda hasta popülasyonunda, osteoporoz ve osteopeni ile çökme kırığı ve ilişkili faktörler, aynı zamanda FRAX skorlaması ile yeni kırık gelişme riski belirlendi. ANCA-ilişkili vaskülit tanısı ile takip edilen hastaların verileri, benzer yaş ve cinsiyetteki 20 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandı.

ANCA-ilişkili vaskülitlerde, yüksek doz glukokortikoid ve immünsüpresiflerin kullanımı ile prognozda belirgin bir iyileşme gözlenirken, tedavi ilişkili komorbidite insidansı artmıştır. Osteoporoz da tedaviye sekonder gelişen komorbiditelerin en önemlilerindendir.

Çalışmamızda ANCA-ilişkili vaskülit tanılı hastalar KMD ile incelendiğinde, hastaların %23,3'nde osteoporoz (n=7), %50'sinde osteopeni (n=15) saptandı. Itabashi ve ark. tarafından yapılan, MPA ve böbrek ile sınırlı vaskülit tanılı 30 hastalık bir çalışmada 5 yıllık takipte osteoporoz %6 oranında saptanmıştır (20). Yine European Vasculitis Study Group (EUVAS) tarafından yürütülen, ANCA-ilişkili vaskülitlerde hasarın değerlendirildiği ilk büyük çalışmada uzun süreli takip verilerine yer verilmiş ve 7,3 yıllık takip süresince, 270 hastada tedavi ilişkili hasar incelendiğinde hastaların %14,1'inde osteoporoz saptanmıştır. Ayrıca çalışmada ANCA serolojisine göre başlangıç hasar düzeyi, anti-PR3 pozitif olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda ise ANCA serolojisi kemik hastalığı ya da kırık ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızda osteoporoz oranı %23,3 olup Itabashi ve ark. ile EUVAS çalışmalarından daha yüksek saptanmıştır. Her iki çalışmada hastaların yaş ortalaması, bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonu ile benzerlik göstermektedir, ancak çalışmamızda glukokortikoid kullanma oranı %96,7 iken, EUVAS çalışmasında bu oran %63,4'tür. Dolayısıyla çalışmamızdaki osteoporoz oranının diğer iki çalışmaya göre yüksek saptanması, daha yüksek orandaki glukokortikoid kullanımına, hasta sayısındaki azlığa veya düzenli KMD ölçümü yapılmasına bağlanabilir. Boomsa ve ark. tarafından ANCA-ilişkili vaskülit tanılı 99 hastada yapılan bir çalışmada ise,

çalışmamıza benzer şekilde hastaların %21'inde osteoporoz ve %57'sinde osteopeni saptanmıştır (3).

Çalışmamızda 8 hastada (%26,7) çökme kırığı saptandı. Literatürde ANCA-ilişkili vaskülit hastalarında kırık insidansı ve kırık riskine ait çalışmalar sınırlıdır. Boomsa ve ark. tarafından yapılan çalışmada hastaların %8'inde kırık saptanmıştır (3). Bu çalışmada yaş ortalaması (medyan 55 yıl), hastalık süresi (medyan 47 ay) ve kümülatif glukokortikoid dozu (medyan 11,4 gram) çalışmamıza benzerdir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak, yalnızca semptomatik hastalara vertebra görüntülemesi yapılmıştır. Bu nedenle kırık oranı çalışmamıza göre ve hastaların gerçek kırık oranına göre düşük saptanmış olabilir.

Çalışmamızda aynı zamanda, FRAX skorlaması ile hastaların 10 yıllık majör osteoporotik kırık ve 10 yıllık kalça kırığı riskleri hesaplandı. National Osteoporosis Foundation tarafından tedavi eşiği kabul edilen, majör osteoporotik kırık riskinin %20'nin üzerinde olduğu 5 hasta (%16,6), kalça kırığı riskinin %3'ün üzerinde olduğu 7 hasta (%23,3) saptandı. Lokalizasyondan bağımsız FRAX kriterlerine göre tedavi endikasyonu olan hasta sayısı ise 8 olarak (%26,6) saptandı. KMD'ye göre kemik hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında, FRAX majör kırık riski ve FRAX kalça kırığı riski açısından anlamlı fark saptanırken, çökme kırığı olan ve olmayan hastalar arasında FRAX kırık riskleri açısından fark saptanmadı. Bu durum; kemik hastalığı tanısında kullanılan DXA ölçümlerindeki BMD değerinin FRAX skorlamasında da kullanılması, dolayısıyla düşük BMD'li hastalarda aynı zamanda FRAX kırık riskinin yüksek bulunması ile ilişkilendirildi. Çökme kırığı olan ve olmayan hastalar arasında fark bulunmaması ise hasta sayımızın azlığına bağlı düşünüldü. Anar ve ark. tarafından yapılan çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde FRAX skorları osteoporotik kronik obstrüktif akciğer hastalığı hastalarında, osteoporotik olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (21). Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması çalışmamıza benzerdir (medyan yaş 65), ancak bu çalışmada steroid kullanan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Choi ve ark. tarafından RA tanılı 479 hastada yapılan başka bir çalışmada ise, hastaların %47,2'si FRAX kriterlerine göre tedavi endikasyonunu karşılamıştır (22). Bu çalışmada da hastaların büyük çoğunluğu (%92,3), bizim hasta popülasyonumuza benzer şekilde glukokortikoid tedavisi almaktadır. Bizim

çalışmamıza göre tedavi endikasyonu olan hasta oranının yüksek olması, bahsedilen çalışmadaki yaş ortalaması ile postmenopozal kadın oranlarının yüksek olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda osteoporoz ve osteopenisi olan hastalar, kemik hastalığı başlığında değerlendirildi. Bunun nedeni hasta sayımızın az olmasının yanısıra, osteopeninin toplumda osteoporozdan daha sık görülmesi, dolayısıyla kırık gelişimi açısından da daha fazla riske yol açmasıdır (15). Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grup karşılaştırıldığında, kemik hastalığı varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Beklendiği üzere hasta popülasyonunda FRAX'a göre majör kırık riski, FRAX'a göre kalça kırığı riski ve hastaların kreatinin değerleri anlamlı olarak daha yüksekti. Hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında kemik hastalığı açısından istatistiksel anlamlı fark olmamasına rağmen, FRAX kırık risklerinin hastalarda daha fazla olması, hastalardaki glukokortikoid kullanımının skorlamada ek puan getirmesine bağlandı. Ayrıca hastaların renal fonksiyonlarındaki bozulmanın, kemik metabolizmasını etkileyerek kırık riskini arttırabileceği düşünüldü. Englund ve ark. tarafından ANCA-ilişkili vaskülit tanısı almış 186 hastada yapılan kohort çalışmasında, tanı tarihinden sonra gelişen komorbiditelerin normal sağlıklı popülasyonla karşılaştırılarak rölatif risk hesaplaması yapıldığında en yüksek rölatif risk oranı 4 kat artış ile osteoporozda saptanmıştır. Gene bu çalışmada ANCA-ilişkili vaskülitlerde osteoporoz oranları genel popülasyona göre yüksekken, kırık oranlarında artış yoktur (13). Çalışmamızda sağlıklı gruba göre kemik hastalığında anlamlı artış görülmemesi, hasta sayımızın azlığı ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca Englund ve ark. tarafından yapılan çalışmada, hastaların kalsiyum ve D vitamini kullanımına ilişkin bilgi mevcut değilken, bizim çalışmamızda ise hastaların yaklaşık yarısı D vitamini ve/veya kalsiyum replasmanı kullanmaktaydı. Bu durum hastalarda sağlıklı kontroller ile benzer oranda kemik hastalığı gelişimine yol açmış olabilir. Çalışmamızda, hastaların kırık riski değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulundu. Faurschou ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, GPA tanılı 159 hastanın 5 yıllık takip süresince kırık riski artışı yaş ve cinsiyete göre araştırılmış ve yalnızca ≥ 55 yaş erkeklerde rölatif risk anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Daha genç erkekler ve kadın hastalarda ise anlamlı risk artışı saptanmamıştır. Bu durum klinik pratikte postmenopozal kadınlarda osteoporoz taramasının, benzer yaş grubundaki erkeklerden daha fazla yapılması ile

ilişkili olabilir. Erkek hastalardaki tanı konmamış osteoporoz da artmış kırık riski ile ilişkilendirilebilir (23).

Romatizmal hastalıklarda osteoporoz çok iyi bilinen bir komplikasyondur. Kullanılan ilaçların yanısıra, mevcut sistemik inflamasyon da hem jeneralize hem lokalize kemik kaybı ve erozyon oluşumuna katkıda bulunur (24). Literatür incelendiğinde, sistemik vaskülitlerde %14,9- 85 arasında osteoporoz sıklığının olduğu görülmüştür (25). Kırık oranı ise %11-14 arasında bulunmuştur (25). SLE çalışmalarında ise osteoporoz sıklığı %4-48,8, osteopeni sıklığı %1,4-68,7 ve kırık oranları %5-21,4 arasında bulunmuştur (25). RA çalışmalarındaki osteoporoz sıklığı %4-24 olarak değişkenlik göstermekte iken, osteopeni sıklığı %28-61,9 arasında saptanmıştır (25).

Çalışmamızda özellikle glukokortikoid ve diğer immünsüpresif ilaçların kemik hastalığı ve çökme kırığı ile ilişkisinin ortaya konulması hedeflendi. Literatürde diğer romatizmal hastalıklarda immünsüpresif kullanımının kemik hastalığı üzerindeki etkisi ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte, ANCA-ilişkili vaskülitlerde immünsüpresiflerin kemik hastalığına etkisi ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Glukokortikoidler romatolojik hastalığı olan bireylerde sık ve yüksek dozlarda kullanılmaktadır. Glukokortikoid kullanımının osteoporoz gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Glukokortikoidler kemik hücreleri üzerinde direk ve indirek etkilere sahiptir. Osteoblastların farklılaşma ve çoğalmasını inhibe ederek ve matür osteositlerin apoptozunu hızlandırarak kemik yapımını baskırlar. Ayrıca osteoklast oluşumunu ve kemik yıkımını indükleyebilirler. Glukokortikoidlerin renal kalsiyum reabsorbsiyonu ile gastrointestinal sistemden kalsiyum absorbsiyonunu azaltarak ve gonadotropin salınımını baskılayarak da osteoporoz üzerine indirek etkileri gösterilmiştir (25). Rossini ve ark. tarafından glukokortikoid ilişkili osteoporozun incelendiği 553 hastalık GIOTTO çalışmasında, kırık riski günlük glukokortikoid dozu ve tedavi süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bu riskin özellikle tedavinin ilk 6 ayında yüksek olduğu saptanmıştır (26). Glukokortikoid tedavi altındaki hastalarda kırık için rölatif riskin önkol, kalça ve vertebral alanlarda daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Uzun dönem glukokortikoid alan hastalarda kırık riski, günlük ve kümülatif doza bağlı

olarak %33-50 arasında bulunmuştur (26). Pereira ve ark. tarafından yapılan bir derlemede MEDLINE veritabanından, Temmuz 1986-Haziran 2009 yılları arasında, romatolojik hastalıklarda glukokortikoid ilişkili osteoporoz verileri araştırılmış ve 6 aydan uzun süreli glukokortikoid kullanan hastalarda tahmini glukokortikoid ilişkili osteoporoz sıklığı %50 bulunmuştur. Hastaların üçte biri ile yarısında kırık gelişebileceği öngörülmüştür. Ayrıca glukokortikoid ilişkili osteoporozda KMD kullanımının prediktif değeri sorgulanmış ve glukokortikoid kullanan hastalarda T skoru normal veya osteopenik aralıkta olsa dahi kırık gelişebileceği saptanmıştır (25). Boomsa ve ark. tarafından yapılan 99 hastalık çalışmada ise, kümülatif glukokortikoid dozunun düşük lomber ve femur Z skoru ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Staa ve ark. tarafından oral glukokortikoid alan 306 hastalık başka bir çalışmanın 1 yıllık takip verilerinde, günlük glukokortikoid dozu vertebra kırıkları için güçlü bir prediktör olarak bulunmuştur (19). Bizim çalışmamızda ise kümülatif, günlük veya pulse glukokortikoid kullanımı ile kemik hastalığı ve/veya kırık riski arasında bir ilişki saptanamamıştır. Glukokortikoid kullanımının düşük kemik kütlesi ve artmış kırık riski ile ilişkisi gerçeği göz önünde bulundurulduğunda; hastalarımızda bu ilişkiyi gösterememiş olmamız, hasta sayımızın azlığı ile ilişkilendirilebilir. Yine Compeyret ve ark. tarafından juvenil SLE tanılı 64 hastada yapılan çalışmada, kümülatif kortikosteroid dozu ile lomber vertebra osteopenisi arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (27). Bu çalışma ile kümülatif steroid dozlarımız benzer olmasına rağmen, juvenil SLE 'de daha sık yüksek doz kortikosteroid kullanımının gerekmesi, ayrıca pubertal çağda glukokortikoidlerin kemik büyümesine ek negatif etkisinin olması, çalışmamızdan farklı olarak, kümülatif steroid dozu ile kemik hastalığının ilişkili bulunmasını sağlamış olabilir.

ANCA-ilişkili vaskülitlerde siklofosfamid kullanımının osteoporoza yol açtığına dair literatürde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda siklofosfamid kullanımının, siklofosfamid pulse sayısının ve siklofosfamid kümülatif dozunun kemik hastalığı ile ilişkisi araştırıldı, ancak kemik hastalığı ile net ilişkisi ortaya konulamadı. Yalnızca tekli regresyon analizinde, pulse siklofosfamid kullanımı öyküsü olması ve siklofosfamid pulse sayısı kemik hastalığı varlığı açısından anlamlı bulunurken, çoklu regresyon analizinde bu ilişki anlamlılığını yitirdi. Literatürde siklofosfamidin

osteoporozu yol açabileceğini gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur. Örneğin, Zhao ve ark. tarafından siklofosfamidin osteoblastogenez ve osteoklastogenezdeki rolü ve potansiyel mekanizmasını araştırmak için yapılan çalışmada, 7 günlük siklofosfamid tedavisinin (100mg/kg/gün), erkek farelerde osteoporozu yol açtığı bulunmuş, ancak bu çalışmada siklofosfamid tüm farelere aynı dozda verildiğinden doza bağımlı etkiye ait veri elde edilememiştir (18). Lane NE. tarafından yapılan derlemede ise siklofosfamidin SLE hastalarında osteoporoz için risk faktörü olarak dikkat çektiği vurgulanmıştır (28).

Çalışmamızda rituksimab kullanımı veya kümülatif dozu ile kemik hastalığı ve kırık arasında bir ilişki saptanmadı. Literatür incelendiğinde, ANCA-ilişkili vaskülitlerde rituksimab tedavisinin osteoporozu etkisine ait veri bulunmamakla birlikte, romatoid artritte rituksimabın osteoporozu etkisinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Dubrovsky ve ark. tarafından yapılan çalışmada, rituksimab ile 18 ay tedavi edilen 16 RA hastasında, klinik yanıtı olanlarda lomber BMD’de iyileşme gözlenmiştir (24). Yine Hein ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada ise 13 RA’lı hastada rituksimab kullanımının 15. ayında, kemik rezorpsiyon markırı olan deokspiridinolinin azaldığı gösterilmiştir (29). Bu durum rituksimab tedavisi ile romatoid artritte steroid dozunda azalma olması, eklem deformitesinde iyileşme gözlenmesi ve sistemik inflamasyondaki azalmaya bağlı olarak kemik rezorpsiyonundaki düzelme ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızdaki bulgular ise, hem ANCA-ilişkili vaskülitlerde eklem tutulumunun belirgin olmaması hem de hasta sayımızın az olması ile açıklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, kemik hastalığı tek değişkenli analizlerde pulse siklofosfamid kullanımı, pulse siklofosfamid sayısı, travmaya bağlı kırık öyküsü, menopoza, yaş, serbest T4 ve folik asit düzeyi ile ilişkili bulundu. Ancak çoklu regresyon analizinde kemik hastalığının yalnızca menopoza ile ilişkisi gösterildi. İleri yaş, geçirilmiş kırık öyküsü, menopoza, hipertiroidizm düşük BMD’ye yol açtığı bilinen faktörlerdir (14). Çalışmamızda tekli regresyon analizinde, folik asitin de kemik hastalığında etkili olabileceği bulunmuştur. Literatürde bu konuda çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, postmenopozal kadınlarda folik asit replasmanının homosisteini azaltarak antioksidan etki yaratıp, osteoporozu azaltabileceğine dair veriler mevcuttur (30,31). Boomsa ve ark. tarafından ANCA-ilişkili vaskülit tanılı 99

hastada yapılan çalışmada kemik hastalığı yalnızca kümülatif kortikosteroid dozu ile ilişkili bulunurken, siklofosfamidin osteoporoz üzerinde herhangi bir etkisi gösterilememiştir. Çalışmamıza benzer şekilde hastalık süresi, cinsiyet, kalsiyum, ALP veya ANCA spesifitesi de KMD üzerinde etkisiz bulunmuştur (3). Literatürde ANCA-ilişkili vaskülit tanılı hastalarda osteoporoz ilişkili faktörleri araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. SLE'li hastalarda bu konu ile ilgili daha fazla çalışma olduğu görülmektedir. Örneğin, Carli ve ark. tarafından SLE tanılı 186 hastada yapılan bir çalışmada osteoporoz ile yaş, postmenopozal durum ve antiepileptik tedavinin ilişkili olduğu saptanmıştır (32). Kronik antiepileptik tedavinin osteoporoz için risk faktörü olduğu bilinmektedir (14). Ancak çalışmamızda bu ilişki gösterilememiştir. Bunun nedeni, hasta popülasyonumuzdaki düşük oranda antiepileptik kullanımı olabilir. Compeyret ve ark. tarafından juvenil SLE hastalarında yapılan çalışmada ise osteopeni kümülatif kortikosteroid dozu ile ilişkili bulunurken, sadece hastalık süresinin osteoporoz ile ilişkisi gösterilebilmiştir (27). Bu çalışmadaki hastalık süresinin popülasyonumuzun hastalık süresi ile benzer olmasına rağmen, çalışmamızda hastalık süresi ile kemik hastalığı ilişkisinin gösterilememesi, hasta popülasyonlarındaki yaş ortalamasının farklılığına bağlı olabilir.

Çalışmamızda çökme kırığı tek değişkenli analizlerde yaş, BMI, bel çevresi ve serbest T4 ile pozitif korelasyon gösterirken, çoklu değişken analizinde ise yalnızca BMI ile pozitif korelasyon göstermektedir. Yaş, BMI ve hipertiroidizm ile kırık riski arasında ilişki olduğu bilinmektedir. (14) Literatürde klasik olarak, genel popülasyondaki kırık riski düşük BMI ile ilişkilidir ancak bizim çalışmamızda kırık riski, yüksek BMI ile ilişkili bulunmuştur. Bu açıdan verilerimiz genel popülasyondan farklıdır. Bu durum hastalarımızdaki yüksek doz ve uzun süre steroid kullanımına bağlı olarak gerek ilaç ilişkili kilo alımı gerekse ilaca bağlı BMD azalması ile açıklanabilir. Johansson ve ark. tarafından yapılan ve yaklaşık 400 000 kadını içeren bir metaanaliz çalışmasında, bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek BMI osteoporotik fraktür için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır(33). Carli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada çökme kırığı için yaş, antiepileptik tedavi, vertebral BMD ve antikoagülan tedavi bağımsız değişkenler olarak bulunmuştur (32). Staa ve ark. tarafından oral glukokortikoid alan 306 hastalık çalışmada ise kırık gelişimi günlük glukokortikoid dozu ile ilişkili bulunmuştur (19). Glukokortikoid, antiepileptik ve antikoagülan

tedavinin artmış kırık riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (14). Ancak bizim çalışmamızda bu ilaçların kırık riski üzerindeki etkileri gösterilememiştir. Hastalarımızın %60'ının son muayenelerinde glukokortikoid kullanımına devam ettiği saptanmıştır. Ayrıca hastalarımızın antiepileptik ve antikoagülan kullanımı oranları bahsedilen çalışmalardan oldukça düşüktür. Dolayısıyla hasta sayımızın düşük olmasının yanısıra, güncel ilaç kullanım oranlarının düşüklüğü de, çalışmamızda kırığa ilaç etkisinin gösterilememesine yol açmış olabilir.

Çalışmamızda hastaların %23,3'ünde osteoporoz saptanmakla birlikte, sadece %10'unun osteoporoz tedavisi aldığı görüldü. Pereira ve ark. tarafından yapılan derlemede de glukokortikoid kullanan hastaların sıklıkla osteoporoz durumunun farkedilmediği ya da tedavi almadığı sonucuna ulaşılmıştır (25). Bu durum glukokortikoid ilişkili osteoporozun hala tanım ve profilaksisinde fikir birliği olmamasına bağlanmıştır (25). Bizim çalışmamızın verileri de, literatüre benzer şekilde ülkemizde de glukokortikoid ya da diğer nedenlere bağlı sekonder osteoporoz tarama ve önleme konusunun geliştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

British Society of Rheumatology (BSR)/ British Health Professionals for Rheumatology (BHPR) ve Canadian Vasculitis Research Network (CanVasc) son rehberlerinde AAV'li hastaların osteoporoz risk faktörleri açısından periyodik olarak sistematik değerlendirilmelerinin yapılarak uygun profilaksi ve tedavilerinin yapılmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (34).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayımızın az olmasıdır. Ayrıca hastalarımızın çoğunluğunun ileri yaş veya postmenopozal olması, bazı hastalarımızda böbrek tutulumunun olması osteoporoz veya osteopeni için farklı ve karışık risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır. Bu durum çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından birisidir.

ANCA-ilişkili vaskülitlerde FRAX skorlaması ile kırık riskine ait veriler literatürde sınırlı olup, çalışmamızda tüm gruplarda hesaplanmıştır. Ek olarak, hastaların kullandığı tüm immünsüpresiflerin tanı anından bu yana kümülatif dozları, pulse sayıları ve güncel dozları hesaplanarak kemik hastalığı ve kırık ile ilişkisinin araştırılması, ayrıca hastalarda kemik hastalığını etkileyebilecek diğer klinik ve laboratuvar verilerin elde edilmesi çalışmamızın güçlü yönlerindendir.

Sonuç olarak çalışmamızda, ANCA-ilişkili vaskülit hastalarında osteoporoz, osteopeni ve kırık insidansları ile FRAX skorlaması kullanılarak gelecekteki kırık riskleri hesaplandı.

Kemik hastalığı genel popülasyona benzer şekilde yalnızca menopoza ile ilişkili bulunurken, çökme kırığı ise sadece BMI ile ilişkili saptandı.

ANCA-ilişkili vaskülitlerde artmış sağkalımla beraber ilaçların uzun vadede olası yan etkilerinin ortaya çıkması ve ilaçlara uzun süreli maruziyet göz önünde bulundurularak, tedavilerin yan etkileri ve gelişebilecek komorbid durumlar açısından hastalar takip edilmelidir. Biz de çalışmamızda ANCA-ilişkili vaskülit hastalarında kemik hastalığının önemli bir oranda mevcut olduğunu ve bu hastaların kırık açısından yüksek riskli olduklarını saptadık. Her ne kadar kendi çalışmamızda gösterememiş olsak da, immünsüpresif tedavilerin risk faktörü olabileceklerini ve bu nedenle tedavide kullanılan tüm immünsüpresiflerin kemik hastalığı ve kırık ile ilişkisini araştıran daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. KAYNAKÇA

1. Maxine A. Papadakis, Stephen J. McPhee. Current Medical Diagnosis and Treatment 2016 55th edition p: 923-924.
2. Initial immunosuppressive therapy in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, UpToDate-January 2018.
3. Boomsa MM., Stegeman CA., Kramer AB.,Karsijns M, Piers DA, Tervaert JW. Prevalance of Reduced Bone Mineral Density in Patients with Anti-neutrophilCytoplasmicAntibodyAssociated Vasculitis and the Role of Immunosuppressive Therapy: A Cross-Sectional Study. OsteoporosisInt (2002) 13:74-82.
4. Yu SF, Chen JF, Chen YC, Lai HM, Ko CH, Chiu WC, Su FM, Hsu CY, Su BY, Wu CH, Cheng TT.. Beyond bone mineral density, FRAX-basedtailor-made intervention thresholds fortherapeutic decision in subjects on glucocorticoid: A nationwide osteoporosis survey. Medicine (2017) 96:5 (e5959).
5. Türkiye Romatoloji Derneği. Romatoloji Atlası. Editör : Timuçin Kaşifoğlu.
6. Papiris SA, Manali ED, Kalomenidis I, Kapotsis GE, Karakatsani A, Roussos C. Bench-to-bedside review: Pulmonary–renal syndromes – an update for the intensivist, Critical Care 2007 11(3):213.
7. Clinical manifestations and diagnosis of granülomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, UpToDate-January 2018.
8. Robbins ve Cotran.Hastalığın Patolojik Temeli. 7.baskı. Çeviren: Sav, Özdamar. p: 539-541.

9. Maintenance immunosuppressive therapy in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis, UpToDate-January 2018.
10. Moiseev S, Novikov P, Jayne D, Mukhin N. End stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32:248-253.
11. Cornec D, Cornec-Le Gall E, Specks U. Clinical trials in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: what we have learned so far, and what we still have to learn. *Nephrol Dial Transplant* (2017) 32:i37-i47.
12. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, Jayne D, Mahr A, Westman K, Luqmani R. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study group (EUVAS) therapeutic trials, *Ann Rheum Dis* 2015; 74:177-184.
13. Englund M, Merkel PA, Tomasson G, Segelmark M, Mohammad AJ. Comorbidities in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis versus the General Population. *The Journal of Rheumatology*, August 2016, 43(8) 1553-1558.
14. Osteoporoz ve Diğer Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Metabolik ve Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2015, Ankara.
15. Ethel S. Siris, Sanford Baim, Aurelia Nattiv. Primary Care Use of FRAX®: Absolute Fracture Risk Assessment in Postmenopausal Women and Older Men. *Postgraduate Medicine*, Volume 122, Issue 1, January 2010, ISSN – 0032-5481.
16. Wall N, Harper L. Complications of long-term therapy for ANCA-associated systemic vasculitis. *Nat Rev Nephrol*, September 2012, Vol.(8) 2012 Sep;8(9):523-32.

17. Clinical features and evaluation of glucocorticoid-induced osteoporosis, UpToDate-January 2018.

18. Zhao D, Wang C, Zhao Y, Shu B, Jia Y, Liu S, Wang H, Chang J, Dai W, Lu S, Shi Q, Yang Y, Zhang Y, Wang Y. Cyclophosphamide causes osteoporosis in C57BL/6 male mice: suppressive effects of cyclophosphamide on osteoblastogenesis and osteoclastogenesis. *Oncotarget*, 2017, Vol.8 (No:58), pp:98163-98183.

19. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*. 2003 Nov;48(11):3224-9.

20. Itabashi M, Takei T, Moriyama T, Shiohira S, Shimizu A, Tsuruta Y, Uchida K, Nitta K. *Mod Rheumatol*. Long-term damage assessment in patients with microscopic polyangiitis and renal-limited vasculitis using the Vasculitis Damage Index. 2014 Jan;24(1):112-9.

21. Ceyda Anar, Melike Yüksel Yavuz, Filiz Güldaval, Yelda Varol, Dilek Kalenci. Assessment of osteoporosis using the FRAX method and the importance of vitamin D

levels in COPD patients. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* (2018) 13:1.

22. Sang Tae Choi , Seong-Ryul Kwon, Ju-Yang Jung , Hyoun-Ah Kim , Sung-Soo Kim,

Sang Hyon Kim , Ji-Min Kim, Ji-Ho Park and Chang-Hee Suh . Prevalence and Fracture Risk of Osteoporosis in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Multicenter Comparative Study of the FRAX and WHO Criteria. *J. Clin. Med*. 2018, 7, 507.

23. Mikkel Faurschou, Bo Baslund, Niels Obel. Pronounced Risk of Fractures among Elderly Men Affected by Granulomatosis with Polyangiitis. *The Journal of Rheumatology* 2015; 42:9.
24. Alanna M. Dubrovsky, Mie Jin Lim, Nancy E. Lane. Osteoporosis in Rheumatic Diseases: Anti-rheumatic Drugs and the Skeleton. *Calcified Tissue International* (2018) 102:607–618.
25. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1197-205.
26. M. Rossini, O. Viapiana, M. Vitiello, N. Malavolta, G. La Montagna, S. Maddali Bongi, O. Di Munno, R. Nuti, C.U. Manzini, C. Ferri, L. Bogliolo, A. Mathieu, F. Cantatore, A. Del Puente, M. Muratore, W. Grassi, B. Frediani, G. Saviola, P. Delvino, L. Mirone, G. Ferraccioli, G. Tripi, I. Piazza, D. Gatti. Prevalence and incidence of osteoporotic fractures in patients on long-term glucocorticoid treatment for rheumatic diseases: the Glucocorticoid Induced Osteoporosis Tool (GIOTTO) study. *Rheumatismo*, 2017; 69 (1): 30-39.
27. Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, Stephens D, Gilday D, Silverman ED. Prevalence and Etiology of Low Bone Mineral Density in Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*, Vol. 56, No. 6, June 2007, pp: 1966-1973.
28. Lane NE. Therapy Insight: osteoporosis and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Oct;2(10):562-9.
29. Gert Hein, Thorsten Eidner, Peter Oelzner, Michael Rose, Alexander Wilke, Gunter Wolf, Sybille Franke. Influence of Rituximab on markers of bone remodeling

in patients with rheumatoid arthritis: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol Int* (2011) 31:269–272.

30. Salari et al. Effect of folic acid on bone metabolism: a randomized double blind clinical trial in postmenopausal osteoporotic women. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014, 22:62.

31. Anke W. Enneman, Karin M. A. Swart, Janneke P. van Wijngaarden, Suzanne C. van Dijk, Annelies C. Ham, Elske M. Brouwer-Brolsma, Nikita L. van der Zwaluw, Rosalie A. M. Dhonukshe-Rutten, Tischa J. M. van der Cammen, Lisette C. P. G. M. de Groot, Joyce van Meurs, Paul Lips, Andre' G. Uitterlinden. Effect of Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation on Bone Mineral Density and Quantitative Ultrasound Parameters in Older People with an Elevated Plasma Homocysteine Level: B-PROOF, a Randomized Controlled Trial. *Calcif Tissue Int* (2015) 96:401–409.

32. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M, Di Munno O, Mosca M. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 19;3(1):e000098.

33. Johansson H, Kanis JA, Odén A, McCloskey E, Chapurlat RD, Christiansen C, Cummings SR, Diez-Perez A, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer CC, Goltzman D, Hans D, Khaw KT, Krieg MA, Kröger H, LaCroix AZ, Lau E, Leslie WD, Mellström D, Melton LJ 3rd, O'Neill TW, Pasco JA, Prior JC, Reid DM, Rivadeneira F, van Staa T, Yoshimura N, Zillikens MC. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res*. 2014 Jan;29(1):223-33.

34. Duvuru Geetha, Qiuyu Jin, Jennifer Scott, Zdenka Hruskova, Mohamad Hanounch,

Mark A. Little, Vladimir Tesar, Philip Seo, David Jayne and Christian Pagnoux. Comparisons of Guidelines and Recommendations on Managing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Associated Vasculitis. *Kidney International Reports* (2018) 3, 1039–1049.



7. EKLER

7.1. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

BETÜL ÇETİN

