

ROMATOİD ARTRİTTE HASTALIK AKTİVİTE SKORLARI İLE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Relationship Between Disease Activity Scores and Bone Mineral Density in Patients with Rheumatoid Arthritis

Mehmet UÇAR¹, Ümit SARP², Seyhan KARAÇAVUŞ³, Elif BÖREKÇİ⁴, Ömer NAS², Lütfü AKYOL⁴, Özlem BALBALOĞLU¹

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Romatoid Artritli (RA) hastalarda hastalık aktivite skorları ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Metod: Çalışmaya Amerikan Romatizma Birliği (ACR) kriterlerine göre RA tanısı konulan ve kliniğimizde izlenmekte olan 50 kadın hasta alındı. Olguların demografik özellikleri, şiş ve hassas eklem sayıları, hasta ve doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirimi Vizüel ağrı skalası (VAS) ile, laboratuvar verilerinden eritrosit sedimantasyon hızı ve C-reaktif protein ve kemik mineral yoğunluğu (KMY) düzeyleri kaydedildi. Klinik skorlar olarak Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ve Ritchie artiküler indeksi (RAİ) değerlendirildi. Olguların hastalık aktivite skoru DAS-28 indeksi ile hesaplandı. İstatistiksel analizde Graph Pad Prisma V3 paket programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (ortalama ± standart sapma, minimum - maksimum), değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır.

Bulgular: Lomber KMY skoru ile DAS-28 ve HAQ, RAİ arasında kuvvetli korelasyon saptandı ($p<0.001$). Ayrıca Lomber total t skoru ile DAS-28 ve HAQ, RAİ arasında kuvvetli korelasyon saptandı ($p<0.001$) (tablo 3). Femur KMY ve femur total t skoru ile DAS-28 ve HAQ, RAİ arasında herhangi bir korelasyon yoktu ($p>0.05$).

Sonuçlar: Çalışmanın sonucunda hastalık aktivite parametreleri ile KMY değerleri arasında kuvvetli bir ilişkinin olması özellikle enflamasyonun ağır seyrettiği ve tedaviye rağmen enflamasyonun bastırılmadığı hastalarda osteoporoz ve kırık riski açısından dikkatli olunması gerektiğini bildiririz.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit; Hastalık aktivitesi; Kemik mineral yoğunluğu

ABSTRACT

Objective: In this study, we investigated the relationship between the disease activity scores and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Fifty female patients diagnosed with RA according to the American College of Rheumatology (ACR) criteria were included in the study. The demographic characteristics of the patients, number of the swollen and tender joints, patient's and physician's evaluation about the disease activity by visual analogue scale (VAS), laboratory data including the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein and bone mineral density (BMD) levels were recorded. The clinical parameters were assessed by the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Ritchie articular index (RAİ). Disease activity scores (DAS) were calculated by using DAS-28 index. Graph Pad Prisma V3 statistical analysis software package was used for the statistical analysis. Descriptive statistics (mean±standard deviation, minimum-maximum) were used to assess the data and Pearson's correlation test was used to assess relationships between the variables.

Results: RAI, HAQ and DAS-28 scores had a strong correlation with lumbar BMD ($p<0.001$). In addition, RAI, HAQ and DAS-28 scores had a strong correlation with total lumbar T score as well ($p<0.001$). There were no correlations between femoral BMD, total hip T scores and DAS-28, HAQ and RAI scores ($p>0.05$).

Conclusion: A strong relationship between the disease activity parameters and BMD levels were detected in patients with RA. These results suggest that especially the patients with severe inflammation and in those the inflammation can not be controlled despite the treatment have greater risk for emergence of osteoporosis and fractures.

Key words: Rheumatoid arthritis; Disease activity; Bone mineral density

¹Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Yozgat

²Yozgat Devlet Hastanesi, Fiziksel
Tıp ve Rehabilitasyon Bölümü, Yozgat

³Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Yozgat

⁴Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç
Hastalıkları Anabilim Dalı, Yozgat

Mehmet UÇAR, Yrd. Doç. Dr.
Ümit SARP, Uzm. Dr.
Seyhan KARAÇAVUŞ Yrd.Doç.Dr.
Elif BÖREKÇİ, Yrd.Doç.Dr.
Ömer NAS, Uzm. Dr.
Lütfü AKYOL, Yrd. Doç. Dr.
Özlem BALBALOĞLU, Yrd. Doç. Dr.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Mehmet UÇAR, M.D.
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı, Yozgat
Tel: +90 5065130523
e-mail:
drmehtemecar@msn.com

Geliş tarihi/Received: 06.06.2014
Kabul tarihi/Accepted: 19.08.2014

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), nedeni bilinmeyen, esas olarak eklem ve çevresinde hasara yol açan sistemik seyirli kronik enflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (1). Kronik progresif hastalık, sıklıkla fonksiyonel kayba neden olarak sakatlıkla sonuçlanır, yaşam kalitesini bozar ve yaşam süresini kısaltır. RA etyolojisi tam bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

Hastalığın akut dönemlerinde tutulan eklemlerde immünolojik ve enflamatuvar cevaplar sonucu oluşan sinovit ve sonuçta kıkırdığı yıkıcı enzimler, prostaglandinler, lökotrienler, serbest radikaller ve akut faz reaktanlarının eklem kıkırdığında ve kemikte progresif yıkıma yol açtığı görülmektedir (3). Bu yıkım süreci, özellikle hastalığın akut dönemlerinde tutulan bölgelerde görülen tutukluk ve ağrı ile birlikte eklemlerin fonksiyonel olarak kullanılabilmelerini engellerler (4).

Osteoporoz (OP), RA' in başlıca kemik patolojisidir. Osteoporoz genel nüfusa göre RA' li hastalarda daha sık görülür. Hem trabeküler hem de kortikal kemik etkilenmektedir. Bu durum artmış kemik yapım ve yıkım hızlarıyla birlikte kemikte hacim ve kuvvet kaybı ile karakterizedir (5).

Eşzamanlı osteoporoz prevalansı % 50'dir. RA kronik fokal sinovyal inflamasyon ve jeneralize kemik kaybına ve kırık riskine doğrudan yol açan osteoklastogenezi tetikler. Buna ek olarak, enflamatuvar artrit ile ilgili birçok faktör dolaylı olarak kemik kaybına katkıda bulunur. Bunlar hareketsizlik, kilo kaybı, beslenme yetersizlikleri ve kemik kaybına yol açan ilaçlar olarak tanımlanabilir.

Hastalığın aktivasyon şiddetini ve prognozunu değerlendirmede hastalık aktivite skoru (DAS-28), Ritchie artiküler indeksi (RAİ) ve sağlık değerlendirme anketi (HAQ), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP) gibi çeşitli parametreler kullanılır. Hastalık şiddeti arttıkça sinovyal inflamasyon ve osteoklastik aktivitenin arttığı düşünülmektedir. Bizde çalışmamızda RA' de hastalık şiddetini gösteren parametreler ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Amerikan Romatizma Birliği (ACR) kriterlerine göre (6) RA tanısı konulan ve kliniğimizde izlenmekte olan 50 kadın hasta alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip onam formları alındı. Lokal etik komite tarafından etik kurul onayı alındı.

Olguların demografik özellikleri, şiş eklem sayıları (ŞES), hassas eklem sayıları (HES) (28 eklem üzerinden), hasta ve doktorun hastalık aktivitesini global değerlendirimi (HGD, DGD) Vizüel ağrı skalası (VAS) ile, laboratuvar verilerinden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH, mm/saat) ve C-reaktif protein (CRP, mg/dL) ve kemik mineral yoğunluğu (KMY, gr/cm²) düzeyleri kaydedildi. Klinik skorlar olarak VAS, Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire -HAQ), Ritchie artiküler indeksi (RAİ) değerlendirildi.

Hastalık Aktivite Skoru

Olguların hastalık aktivite skoru aşağıda belirtilen DAS-28 indeksi ile hesaplandı (7).

$DAS28=(0.56 \times HES/112)+(0.28 \times \text{ŞES}/2)+(0.7 \times ESH)+(0.014 \times VAS)$

Sağlık Değerlendirme Anketi

Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) romatoid artrit hastaları başta olmak üzere romatizmal hastalıkları değerlendirmek için geliştirilmiştir. 20 sorudan oluşmuş sekiz aktivite (madde) yi içerir. Giyinip kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, kavrama, günlük işleri sorgular. Her cevap 0-3 arası derecelendirilir. HAQ, fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir (8). Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği yapılmıştır (9).

Ritchie Artiküler İndeks

Romatoid artritli hastalarda eklem hassasiyetinin sayısal ölçümü için geliştirilmiş bir indekstir. Eklem pasif hareketi sırasında eklem basınca maruz kalıp hastanın yaşadığı rahatsızlık hissine verdiği tepkinin nicel değerlendirme sayıdır.

4 skorlu bir ölçektir; hiçbir hassasiyet yoksa (0), hasta ağrıdan şikayetçi (1), hasta ağrıdan şikayetçi olup beraberinde hasta irritasyonu varsa (2), hasta ağrı ve irritasyon beraberinde geri çekiliyorsa (3) puan olarak değerlendirilir. Sonuçta eklem hassasiyet ile yapılan klinik değerlendirme endeksi ögeleri toplanmasıyla alınan toplam puan kaydedilir (10).

Kemik Mineral Yoğunluğu

Hastaların KMY, Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) yöntemi ile bakıldı. KMY skorları gr /cm2 olarak (Lomber 1- lomber 4 KMY ve lomber total t skoru ile femur KMY ve femur total t skoru) kaydedildi.

İstatiksel analiz

ESH ve CRP değerleri ile VAS, DAS 28, HAQ arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. İstatiksel analizde

Graph Pad Prisma V3 paket programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (ortalama \pm standart sapma, minimum - maksimum), değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson Korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 1 ve tablo 2 de sunulmuştur. Lomber KMY skoru ile DAS-28 ve HAQ, RAİ arasında kuvvetli korelasyon saptandı ($p<0.001$). Ayrıca Lomber total t skoru ile DAS-28 ve HAQ, RAİ arasında kuvvetli korelasyon saptandı ($p<0.001$) (tablo 3). Femur KMY skoru ve femur total t skoru ile DAS-28 ve HAQ, RAİ arasında herhangi bir korelasyon yoktu ($p>0.05$).

Tablo 1: Romatoid Artritli Hastaların Demografik Özellikleri

	Romatoid artritli olgular n=50
Yaş (yıl)	42 (38 - 27)
Kilo (kg)	75 (63 - 82)
Boy (cm)	163 (156 - 170)
Vücut kitle indeksi (kg/m2)	28.2 (25.9 - 28.4)
Hastalık süresi (ay)	78.44 (3 - 185)

Tablo 2: Romatoid Artritli Hastaların Klinik Özellikleri

	Romatoid artritli olgular n=50
VAS 100 (mm)	66.56 (34.46)
DAS-28	4.4 (1.4)
HAQ skoru (0-3)	1.65 (0.9 – 2.7)
RAI skoru	18.5 (7.5 - 27)
L1-L4 KMY, (gr/cm2)	1.10 (0.96 - 1.24)
L1-L4 total t skoru	-1.05 (-3.2 - 3.6)
Femur KMY (gr/cm2)	1.10 (0.98 - 1.25)
Femur total t skoru	-0.70 (0.51 - 1.45)
CRP,	3.87 (6.98)
ESH,	33 (30.28)
HAS (0-28)	13 (11.96)
ŞES (0-28)	3.25 (1.13)

VAS: Vizüel Ağrı Skalası, DAS-28: hastalık aktivite skoru, RAI: Ritchie Artiküler İndeksi, HAQ: Sağlık Sorgulama Anketi, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, HAS: Hassas Eklem Sayısı, ŞES: Şiş Eklem Sayısı, KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

Tablo 3: Hastaların Klinik Özellikleri Arasındaki Korelasyon Analizi

	DAS-28	HAQ	RAI	L1-L4 KMY	L1-L4 total t skoru	Femur KMY	Femur total t skoru
DAS-28	1						
HAQ	.490** .001	1					
RAI	.720** .000	.770** .000	1				
L1-L4 KMY	-.473** .002	-.860** .000	-.707** .000	1			
L1-L4 total t skoru	-.420** .007	-.656** .000	.566** .000	.633** .000	1		
Femur KMY	-.029 .864	-.029 .854	-.056 .742	.644** .000	.332** .000	1	
Femur total t skoru	.074 .658	.042 .805	.046 .810	.661** .000	.385* .016	.947** .000	1

DAS-28: Hastalık aktivite skoru, **HAQ:** Sağlık Değerlendirme Anketi, **RAI:** Ritchie Artiküler İndeksi
KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu * = Hafif ilişki **=orta-kuvvetli ilişki

TARTIŞMA

Bu çalışmada, RA tanısı ile kliniğimizde izlenmekte olan olgularda, lomber KMY ve lomber total t skoru ile DAS-28, HAQ ve RAI arasında kuvvetli ilişki olduğu gözlenmiştir.

İnflamatuar eklem hastalıklarının prototipi olan romatoid artrit gibi hastalıklarda, oluşan artiriküler ve periartiriküler fokal kemik rezorbsiyonuna özellikle dikkat çekilmektedir. İnflamatuar romatolojik hastalıkların, sistemik kemik re-modülasyonunda anlamlı etkileri vardır. Romatizmal hastalıklarda ortaya çıkan kemik yıkımı ve buna sekonder gelişen artmış kırık riski ile hastalığa bağlı morbidite oranlarının arttığı gösterilmiştir. Hastalığın kendisi kemik mineral yoğunluğunu etkilediği gibi romatoid artritte kullanılan ilaçlar, yetersiz beslenme ve romatizmal hastalıklarda sık görülen azalmış fiziksel aktivite gibi birçok faktörle ilişkilidir.

Romatoid artritli hastalarda, lokalize ve generalize osteoporoz sık görülmektedir. Kemik kaybının nedenleri arasında eklemdeki enflamasyon, hastalık aktivitesi, mobilitede azalma ve hastalık tedavisinde kullanılan steroid gibi ilaçlar sayılabilir (11).

RA'lı hastalarda kemik kaybı, yapısal eklem erozyonuyla birlikte artmış fraktür riskiyle sonuçlanmaktadır (12).

Osteoporoz ve fragilititeye bağlı kırıklar RA' li hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve önemli ölçüde yaşam kalitesi ile ilişkilidir (13). RA'li hastalarda kemik mineral yoğunluğunu etkileyen en önemli unsur hastalık aktivitesinin yüksek olduğu ya da enflamasyonun baskılanamadığı dönemdir (14).

RA'li hastalarda enflamasyonun tetiklediği kemik mineral yoğunluğunda azalmanın dışında mevcut tedavi modelleri de özellikle de kortikosteroid kullanımı ile indüklenen kemik yıkımında artış ortaya çıkmaktadır (15).

Romatoid artritte elde kemik kütle kaybı özellikle hastalığın erken döneminde gelişmekte, hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermekte ve hastalık prognozunun kötü olduğunun bir göstergesi olarak düşünülmektedir (16). Deodhar ve ark. RA'lı hastalar da KMY değerlerinin kontrol grubundan düşük olduğunu, 1 yıl sonraki ölçümlerde romatoid artritli hastalarda elde kemik kütle kaybı artarken, kontrollerde herhangi bir değişiklik olmadığını göstermişlerdir (17).

Yine aynı araştırmacının bir başka çalışmasında 50 romatoid artrit hastasının 5 yıllık takibinde ilk 3 yıl içinde elde DEXA ile yapılan ölçümlerde kemik kütlesindeki azalmanın sırasıyla %5.5, %7.5, %9.8 oranlarında gerçekleştiği sonraki 2 yılda ise stabilize olduğu gösterilmiştir (18).

Bizim çalışmamızda da hastalık aktivite skorları ile lomber bölge KMY değerleri arasındaki zıt ilişki hastalığın enflamatuvar sürecinin KMY değerlerini etkilediğini göstermektedir. Romatoid artritte elde kemik kütlesindeki kayıp ve radyolojik progresyon hastalığın erken döneminde başlanan tedavi ile özellikle tedaviye iyi yanıt veren hastalarda geciktirilebilir (19).

Yine hastalık aktivitesinin erken dönemde hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar ile kontrol altına alınmasının sistemik kemik kaybını önleyebileceği Dolan ve ark. çalışmaları da tedavi ile kemik rezorpsiyon göstergelerinde azalma ve lomber omurga ve kalça KMY ölçümlerinde değişiklik olmaması ile gösterilmiştir (20).

Romatoid artrit ilkin yılında, vertebral kemiklerde ve proksimal femurda kemik mineral yoğunluğunda % 2.5 ile % 5 oranlarında kayıp olduğu gösterilmiştir. İki yıldan uzun süreli aktif artrit olan hastalarda ortalama kemik kaybı % 5.5 ile 10 arasında olduğu gösterilmiştir. Romatoid artrite bağlı gelişen kemik kaybı bölgesel farklılıklar gösterir. Hastalığın erken döneminde elde görülen kemik kaybı daha belirgindir (21).

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise immobilizasyon ve kullanılan ilaçlara bağlı femur da görülen kemik kaybı belirgindir. Hastalığın ilerleyen döneminde ki bu süreç 5 yıllık bir dönemden sonra hastalığın sistemik etkisine bağlı lomber bölgede kemik kaybı belirgindir (22).

Bizim çalışmamızda da hastalık süresi ile osteoporoz bölgelerinin tutulumu arasında benzer bulgular görülmüştür. Hastalığın başlangıç sürecinde el eklemlerinde, ilerleyen dönemde lomber bölgede ve kullanmama ve immobilizasyona bağlı olarak femur bölgesinde KMY düşüklüğü görülür (23).

Romatoid artritte osteoporozun en temel unsuru hastalığın sistemik etkisine bağlı gelişmektedir. DAS-28, HAQ ve RAİ ölçekleri hastalık aktivitesini gösteren indekslerdir. Hastalığın yüksek aktivite skorları ile KMY arasındaki negatif ilişki enflamatuvar süreçten kemik

mineral yoğunluğunun etkilendiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda HAQ skorları ile lomber bölge KMY değerleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunması Hafez ve ark. çalışması ve Sinigaglia ve ark. çalışması ile uyumlu bulundu. Hastalık aktivite skorlarındaki yükseklik düşük KMY değerleri ile ilişkili bulundu (24,14).

Dimunno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lomber bölge ve femur kemik yoğunluğu ile fonksiyonel durum arasında anlamlı korelasyon olduğu, fonksiyonel kapasite azaldıkça kemik kaybının arttığı bildirilmiştir (25).

Haugeberg ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada ise femur boynu ve total kalça KMY ile, modifiye HAQ ın kullanıldığı fonksiyonel değerlendirme arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (26).

Gürsoy ve arkadaşları çalışmasında hastalık aktivitesiyle kemik kaybı arasında ilişki bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ileri sürülmüştür (27). Yine benzer şekilde Gough ve ark. yaptığı çalışmada DAS ile lomber bölgedeki kemik kaybı ilişkili bulunmuştur (28).

Sonuç olarak RA hastalarında, hastalık aktivite parametreleri ile KMY değerleri arasında kuvvetli bir ilişkinin olması özellikle enflamasyonun ağır seyrettiği ve tedaviye rağmen enflamasyonun baskılanamadığı hastalarda osteoporoz ve kırık riski açısından dikkatli olunması gerektiğini bildiririz.

KAYNAKLAR

1. Schett G. Erosive arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(1):2.
2. Goldring SR. Periarticular bone changes in rheumatoid arthritis: pathophysiological implications and clinical utility. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):297-9.
3. Fardellone P, Séjourné A, Paccou J, Goëb V. Bone remodelling markers in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*. 2014 Apr 15;2014:484280. doi: 10.1155/2014/484280.
4. Aizer J, Reed G, Onofrei A, Harisson MJ. Predictors of bone density testing in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2009;29(8): 897-905.
5. Stewart A, Mackenzie LM, Black AJ, Reid DM. Predicting erosive disease in rheumatoid arthritis. A longitudinal study of changes in bone density using digital X-ray radiogrammetry: a pilot study. *Rheumatology*. 2004;43(12):1561-4.

6. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315–24.
7. Van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PLCM. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(10):1845–50.
8. Fries J, Spitz P, Kraines R, Holman H. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis and Rheumatism.* 1980;23(2):137-45.
9. Küçükdeveci AA, Şahin H, Ataman S, Grifflı ths B, Tennant A. Issues in crosscultural validity: example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the Standford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Care Res.* 2004;51(1):14-9.
10. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grievson P, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med.* 1968;37(147):393-406.
11. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB. Bone mass in patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(6):826–32.
12. Shiozawa S, Kuroki Y. Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: A Molecular Biological Aspect of Connective Tissue Gene Activation. *Tohoku J Exp Med.* 1994;173(1):189–98.
13. Shibuya K, Hagino H, Morio Y, Teshima R. Crosssectional and longitudinal study of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2002; 21(2): 150-8.
14. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(11):2582–9.
15. 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.* 1997;36(1):43–9.
16. Günaydın R, Altınay GK, Kaya T. Romatoid Artritte El Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Göstergeleri. *Romatizma.* 2006;21(1): 45-8.
17. Deodhar AA, Brabyn J, Jones PW, Davis MJ, Woolf AD. Longitudinal study of hand bone densitometry in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(9):1204-10.
18. Deodhar AA, Brabyn J, Pande I, Scott DL, Woolf AD. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(8):767-70.
19. Berglin E, Lorentzon R, Nordmark L, Nilsson-Sojka B, Rantapää Dahlqvist S. Predictors of radiological progression and changes in hand bone density in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(2):268-75.
20. Dolan AL, Moniz C, Abraha H, Pitt P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(1):1047-51.
21. Hoff M, Haugeberg G, Odegard S, Syversen S, Landewe R, van der Heijde D, et al. Cortical hand bone loss after 1 year in early rheumatoid arthritis predicts radiographic hand joint damage at 5-year and 10-year follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):324-9.
22. Wolfe F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1571-82.
23. Akin S, Güleç O, Beyazova M, Korkusuz F. Romatoid artritte el kemik mineral yoğunluğu ve kemik döngüsünün biyokimyasal göstergeleri. *Romatizma.* 2004;19 (1):1-6.
24. Hafez EA, Mansour HE, Hamza SH, Moftah SG, Younes TB, Ismail MA. Bone mineral density changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4(2):87-94.
25. di Munno O, Mazzantini M, Sinigaglia L, Bianchi G, Minisola G, Muratore M, et al. Effect of low dose methotrexate on bone density in women with rheumatoid arthritis: results from a multicenter cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2004;31(7):1305–9.
26. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum.* 2000;43(3):522 -30.
27. Gürsoy S, Adam M. Romatoid artritte olguların fonksiyonel durumu, hastalık süresi, ESH, KMY değerleri, osteokalsin ve CRP düzeyi arasında korelasyonların varlığının araştırılması. *Romatizma Dergisi.* 2000;15(3):167–71.
28. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994;344(8914):23–7.