



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

**GUT HASTALARINDA OSTEOPOROZ SIKLIĞI VE RANK,
RANKL, OSTEOPROTEGERİN GEN POLİMORFİZMİ İLE
OSTEOPOROZ İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. CEMİLE CANAN KARATAY**

**DANIŞMAN
PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA**

DENİZLİ - 2015



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

**GUT HASTALARINDA OSTEOPOROZ SIKLIĞI VE RANK,
RANKL, OSTEOPROTEGERİN GEN POLİMORFİZMİ İLE
OSTEOPOROZ İLİŞKİSİ**


**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. CEMİLE CANAN KARATAY**


**DANIŞMAN
PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA**


**Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi'nin 09/07/2014 tarih ve 04 sayılı komisyon
toplantısında alınan karar ile desteklenmiştir.**

DENİZLİ - 2015

Prof Dr. Veli ÇOBANKARA danışmanlığında Dr Cemile Canan KARATAY tarafından yapılan "Gut hastalarında osteoporoz sıklığı ve RANK, RANKL, Osteoprotegerin gen polimorfizmi ile osteoporoz ilişkisi" başlıklı tez çalışması 29/07/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Veli Çobankara 

ÜYE Doç. Dr. Veli Yavuz 

ÜYE Doç. Dr. Gülay Tosbalı 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. gün 2 / ay 10 / yıl 2015

Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı Y.



TEŞEKKÜR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, en başta değerli hocalarım Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ali Keskin'e, Romatoloji Bilim Dalı Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Veli Çobankara'ya, Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Emre Tepeli'ye ve bu sürede eğitimime katkıda bulunan diğer tüm hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman yardım ve desteğini sunan Romatoloji uzmanı Dr. Ayşe Balkarlı'ya, her koşulda yanımda olan başta Dr Beray Can olmak üzere asistan arkadaşlarıma ve diğer bütün çalışma arkadaşlarıma sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, ilgi ve sevgilerini esirgemeyen annem ve babama; desteklerinden ötürü sevgili kardeşlerim Fatih ve Bahadır'a, zorluklarla başa çıkmamda sergilediği özverili tavrı, destek ve yardımlarından ötürü sevgili yol arkadaşım Can Seçer'e minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GUT	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyopatogenez	5
2.1.4.1. Ürik asit, Pürin metabolizması ve Hiperürisemi	5
2.1.4.2. Akut gut artriti ve tofus	8
2.1.5. Klinik	10
2.2. OSTEOPOROZ	12
2.2.1. Tanım	12
2.2.2. Epidemiyoloji	12
2.2.3. Sınıflandırma	13
2.2.4. Risk Faktörleri	14
2.2.5. Osteoporoz Patofizyolojisi ve RANK- RANKL- OPG nin yeri	15
2.2.6. Romatolojik Hastalıklarda Osteoporoz	17
3. HASTALAR ve YÖNTEM	18
3.1. HASTALAR	18
3.2. MOLEKÜLER ANALİZ	19
3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	42
KAYNAKLAR	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

NFκB	: Nükleer faktör kappa B
RANKL	: Reseptör aktivator nükleer faktör kappa B ligand
RANK	: Reseptör aktivator nükleer faktör kappa B
M- CSF	: Makrofaj koloni stimulan faktör
OPG	: Osteoprotegerin
OPGL	: Osteoprotegerin ligand
ODF	: Osteoclast differentiation factor
KMD	: Kemik mineral dansitesi
MSU	: Monosodyum urat
EULAR Derneği	: The European League Against Rheumatism: Avrupa Romatizmayla Savaş
PRPP	: Fosforibozil pirofosfat
HGPRT	: Hipoksantin- guanin fosforiboziltransferaz
MTF	: Metatarsofalangeal
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DEXA	: Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
FRAX	: Fracture Risk Assessment Tool
DKK	: Doruk kemik kütlesi
GKK	: Glukokortikoid
PTH	: Parathormon
RA	: Romatoid artrit
BKI	: Beden kitle indeksi
DAS28	: Disease activity score 28
CRP	: C reaktif protein

ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
SNP	: Single nucleotide polymorphism
PCR	: Polymerase chain reaction
LRP4	: Lipoprotein reseptör- ilişkili protein 4
LRP5	: Lipoprotein reseptör- ilişkili protein 5
TNFSF11	: Tümör nekrozis faktör süperaillesi- 11
TNFRSF11A	: Tümör nekrozis faktör reseptör süperaillesi- 11A
TNFRSF11B	: Tümör nekrozis faktör reseptör süperaillesi- 11B
SPP1	: Secreted fosfoprotein- 1
OPN	: Osteopontin
ITGA1	: Integrin alfa- 1
ESR1	: Östrojen reseptör- 1
PTHrP	: Paratiroid hormon- regülatör protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Pürin ve Ürik asit metabolizması 6

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Avrupa Romatoloji Birliği'nin (EULAR) Gut İçin Kanıtı Dayalı Önerileri	5
Tablo 2. Hiperürisemi: Nedenleri ve Sınıflandırma.....	7
Tablo 3. DSÖ osteoporoz tanımı.....	12
Tablo 4. FRAX' ta değerlendirilen risk faktörleri	14
Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri	23
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun KMD sonuçlarının dağılımı	25
Tablo 7. Gruplararası RANK-RANKL-OPG gen genotip dağılımı.....	27
Tablo 8. Gruplararası RANK-RANKL-OPG gen allel dağılımı.....	28
Tablo 9. Gut hastalarında RANK-RANKL-OPG genotiplerinin KMD sonuç dağılımı.....	30
Tablo 10. RA hastalarında RANK-RANKL-OPG genotiplerinin KMD sonuç dağılımı ...	31
Tablo 11. Kontrol grubunda RANK-RANKL-OPG genotiplerinin KMD sonuç dağılımı.	32

ÖZET

Gut Hastalarında Osteoporoz Sıklığı ve RANK, RANKL, Osteoprotegerin Gen Polimorfizmi ile Osteoporoz İlişkisi

Dr Cemile Canan KARATAY

Gut artmış serum ürat konsantrasyonu sonucu oluşan akut artrit atakları ve dokularda monosodyum ürat kristallerinin birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Kemik remodelinginde ve osteoklastogenezde RANK, RANKL, OPG sisteminin rolü yakın zamanda kanıtlanmıştır. Daha önce osteoporoz hastaları ve romatoid artrit hastalarında RANK, RANKL, OPG gen varyasyonlarının yeri araştırılmış ve farklı sonuçlar ortaya konmuştur. Yine psöriazis, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklarda da bu genlerin patogenezdaki yeri araştırma konusu olmuştur. Gut hastalarında RANK, RANKL, OPG gen polimorfizmi ve bu genlerin osteoporoz ile ilişkisi daha önce çalışılmamıştır, şu anki bilgilerimizle bizim çalışmamız bu alanda yapılmış ilk çalışma olma özelliği göstermektedir.

Bu çalışmaya 69 gut, 50 RA hastası, 51 sağlıklı gönüllü alındı. Femoral ve lomber bölge KMD leri DEXA kullanılarak ölçüldü. T- skorları elde edildikten sonra hasta ve kontroller DSÖ kriterlerine göre normal, osteopenik, osteoporoz olarak gruplandırıldı. 7 SNP real time PCR ile çalışıldı, bunlar RANK geni (2 SNP: rs1805034, rs35211496), OPG geni (2 SNP: rs3102735, rs 2073618) ve RANKL geni (3 SNP: rs9533156, rs1054016, rs2277438). Gruplar arasında lomber ve femoral bölge KMD açısından fark saptanmadı. Gruplar arasında RANK- RANKL- OPG genleri SNP polimorfizmleri açısından fark saptanmadı. Gruplar arası aynı SNP lerin allel sıklığı açısından fark saptanmadı.

Rs1805034 genotipi wild olan gut hastalarında femur bölgesinde osteoporoz diğer gut hastalarına göre düşük saptandı. Rs1805034 genotipi heterozigot olan gut hastalarının femoral KMD sonuçları diğer gut hastalarına göre daha yüksek oranda normal saptandı. rs2277438 genotipi wild olan sağlıklı grupta osteoporoz diğer sağlıklı gönüllülere göre düşük saptandı, genotipi mutant olanlarda osteoporoz daha yüksek oranda saptandı. Kontrol grubunda lomber bölge KMD sonucu normal olan hastalarda rs35211496 wild genotip diğer kontrollerden daha yüksek saptandı.

Sonuç olarak RANK geni rs1805034 C allelinin gut hastalarında femoral bölge osteoporoz gelişimini engellediği görülmektedir. RANKL geni rs2277438 A alleli sağlıklı popülasyonda hem femoral bölge hem de lomber bölge osteoporoz gelişimini engellediği görülmektedir. Gut, Ra ve sağlıklı popülasyonda KMD'nin farklı olmaması daha önceki çalışmalara uymamaktadır. Bunun sebebi çalışmaya alınan hasta ve sağlıklı popülasyon sayısının az olması olabilir. Konunun net aydınlatılabilmesi için geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Gut, Romatoid artrit, Osteoporoz, RANK, RANKL, OPG

SUMMARY

Osteoporosis Frequency and the Association of RANK, RANKL, Osteoprotegerin Gene Polymorphisms with Osteoporosis in Gout Patients

Dr Cemile Canan KARATAY

Gout is a disease characterized by acute arthritis as a result of increased serum uric acid concentration and deposition of monosodium urate crystals into tissues. In recent times the significant role of RANK- RANKL- OPG network in bone remodeling and osteoclastogenesis was proven. In patients with osteoporosis and in rheumatoid arthritis patients, genetic variations in the genes encoding RANK, RANKL and OPG was investigated and conflicting results were obtained. Also the role of these genes in the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis has been researched. There is not any study that evaluates RANK, RANKL, Osteoprotegerin gene polymorphisms and their association with the susceptibility to osteoporosis in gout patients. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate this subject.

69 gout patients, 50 RA patients and 51 healthy controls were recruited for this study. BMD of lumbar spine and femoral sites were measured using DEXA. After acquisition of the BMD T- score, the patients and controls divided into normal, osteopenic and osteoporotic groups according to WHO criteria. We studied 7 SNP in the genes of RANK gene (2 SNP: rs1805034, rs35211496), OPG gene (2 SNP: rs3102735, rs 2073618) and RANKL gene (3 SNP: rs9533156, rs1054016, rs2277438) using real time PCR. There was no significant difference for BMD scores between three groups. The 7 SNP genotypes showed no significant difference between three groups. The 7 SNP allele frequencies showed no significant difference between three groups.

Gout patients with rs1805034 wild genotype had lower incidence of osteoporosis at the femoral sites. Gout patients with rs1805034 heterozygous genotype had higher incidence of normal BMD scores at the femoral sites than other gout patients. Controls with rs2277238 wild genotype, had lower incidence of osteoporosis and those with mutant genotype had higher incidence of osteoporosis at any sites than other controls. Controls

with normal BMD at lumbar spine, frequency of rs35211496 wild genotype was higher than other controls.

As a result it is seen that the C allele of the RANK SNP rs1805034 is protective against osteoporosis at femoral site in gout patients. The A allele of the RANKL SNP rs2277438 is protective against osteoporosis at either femoral sites or lumbar spine in healthy people. BMD in patients with Gout, RA and healthy population unexpectedly is not different from each other which may be related to low number of cases. There is a need for more studies with larger patient populations to explain the subject.

Key Words: Gout, Rheumatoid arthritis, Osteoporosis, RANK, RANKL, OPG

1. GİRİŞ

Gut, Hipokrat zamanından beri bilinen artmış serum ürat konsantrasyonu sonucu oluşan akut artrit atakları ve dokularda monosodyum ürat kristallerinin birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Akut form genellikle nökslerle seyreden kendini sınırlayıcı şiddetli inflamatuvar artrit şeklinde görülür. Kronik formda monosodyum ürat kristallerinin oluşturduğu agregatlar (tofüsler) temel olarak eklem içinde ve çevresinde depolanır. Erişkinlerin %1-2'sini etkileyen gut artriti erkeklerdeki inflamatuvar artrit en sık nedenidir. (1, 2)

Gut artritinin başlamasında sinovyal hücreler, monosit ve nötrofiller önemlidir. Klinikte gözlenen cevabın çoğunluğu nötrofil aracılıklı olarak ortaya çıkar. Akut gut atağında IL-1, IL-6, TNF α gibi sitokinler sistemik dolaşıma girecek ve akut faz cevabını uyuracak kadar çok miktarda üretilirler. (3)

Tipik akut gut artriti monoartiküler veya oligoartikülerdir. Birinci metatarsofalangeal eklemine tipik tutulumuna podagra denir. (4)

Gut hastalığı; hiperürisemi, akut artrit atakları, interkritikal gut, tofüs, böbrek tutulumu ve ürik asit taşlarını içeren geniş bir tabloyu içerir. (5)

Osteoporoz kemik dayanıklılığını azaltan ve böylece kırık riskini arttıran bir iskelet sistemi hastalığıdır. İnsan yaşamı boyunca daha yaşlı olan kemikler periyodik olarak osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve osteoblastlar tarafından yapılan yeni kemikler ile yerlerine konur. Bu proses 'remodeling' olarak bilinir. (6)

Remodeling için ihtiyaç olandan daha fazla osteoklast üretimi veya kavite onarımı için gerekli olandan daha az osteoblast üretilmesi osteoporoz gelişimine sebep olur. (7, 8)

Kemik yoğunluğu 30 yaş civarında pik düzeye ulaşır. Düşük kemik yoğunluğu daha sonra osteoporoz gelişimi için katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte yaşlılık, seks steroidi eksikliği, lipit oksidasyonu, azalmış fiziksel aktivite, glukokortikoid kullanımı ve düşme eğilimi fraktür riski için en kritik etmenlerdir. (8) Pik kemik yoğunluğu çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir; genetik, etnisite ve çevresel faktörler. Çevresel faktörler arasında; büyüme geriliği, gecikmiş

maturasyon, malnutrisyon, kas defisitleri, fiziksel aktivite azlığı, kronik inflamasyon ve glukortikoid vb ilaç kullanımı sayılabilir.

Osteoporozun patogeneğinde birçok faktör yer almakla birlikte özellikle genetik biliminde teknik inovasyonlar ve gelişmiş görüntüleme yöntemleriyle birlikte yakın zamanda anlamlı bir reklasifikasyon yapılması beklenmektedir. (9)

Osteoklastlar kalsifiye kemik matriksinde yıkım yapabilen tamamen differensiye olmuş multinükleer hücrelerdir. NF-KB (reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B) ligand (RANKL) ve makrofaj koloni stimulan faktör (M-CSF) osteoklastların gelişimi ve fonksiyonları için esansiyel 2 sitokindir. RANKL; ligand ve reseptörlerin TNF süperailisinin bir üyesidir. Kemik remodelingi sırasında osteoklast gelişimi için gerekli olan RANKL 'ın kaynağı osteositlerdir. RANKL; hem osteoklast prekürsörlerinde hem de osteoklastlarda bulunan RANK adlı reseptör ile etkileşir. RANKL aynı zamanda osteoprotegerin (OPG) denen proteine bağlanır.

Yakın zamanda NF-KB (RANK) ve RANK ligand (RANKL) sistemi ve osteoprotegerinin kemik remodelinginde önemli bir rol oynadığı ortaya çıkmıştır. (10)

Hatta RANKL a karşı üretilmiş insan monoklonal antikorları; osteoklast formasyonunu inhibe ettiği, kemik rezorpsiyonunu azalttığı, KMD yi arttırdığı ve kırık riskini azalttığı için osteoporoz hastalarında kullanılabilir. (11)

Biz bu çalışmada gut tanılı hastalarda RANK, RANKL, OPG gen polimorfizmi ve kemik dansitometrisi ilişkisini araştırmayı ve aynı zamanda bu ilişkinin Romatoid artrit tanılı hastalardaki gen polimorfizmi ve kemik dansitometrileri ile karşılaştırılmasını amaçlamaktayız.

Bu çalışmayla birlikte romatolojik hastalıklarda görülen osteoporozda genetik durumun etyoloji ve patogenezdaki yerini araştırma ve belki de geliştirilecek genetik temelli ilaçların kullanımına karar verme konusunda daha fazla bilgi sahibi olunması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GUT

2.1.1. Tanım

Gut Artriti; artmış ürik asit konsantrasyonu ile birlikte, monosodyum urat (MSÜ) kristallerinin supersatüre ekstrasellüler sıvılardan, dokulara geçerek birikmesi ve tekrarlayan akut inflamatuvar artrit atakları, kronik artropati, toföz depozitler oluşturması, ürik asit nefrolitiazisi, kronik nefropati gibi farklı klinik tablolar meydana getirmesi olarak tanımlanan metabolik bir hastalıktır. (12)

Hiperürisemi serum ürik asit düzeyinin yetişkin erkeklerde 7 mg/dl, premenopozal kadınlarda ise 6 mg/dl'nin üzerinde olmasıdır (13). Her ne kadar gut için uzun süreli hiperürisemi gerekliyse de, hiperürisemili bireylerin çoğu yaşamları boyunca asemptomatik olarak kalmakta ve gut tablosuna yol açmamaktadır (14).

2.1.2. Tarihçe

Gut epidemiyolojisinin tanımı, klinik özellikleri ve doğal tarihi neredeyse 2000 yıllık gözlem ve çalışmalarla gelişmiştir. Gut kelimesi Latince 'gutta' (damla) kelimesinden türetilmiş olup ilk olarak 13'üncü yüzyılda kullanılmıştır. Eski zamanlarda hastalığın eklem üzerine damla damla düşen zehir sonucu oluştuğuna inanılırdı.

Tarihte Benjamin Franklin, Darwin, Newton, Fatih Sultan Mehmet, Mikelanjelo, Büyük İskender gibi birçok ünlü ismin hastalığı olan gut artriti 'Kralların hastalığı, hastalıkların kralı' olarak da bilinmektedir. Tarihte gut artriti ve hiperürisemi toplumun üst sınıflarına özgü olarak değerlendirilmiştir.

Gut artriti MÖ 5. yüzyılda Hipokrat tarafından ayak baş parmağı, dirsek ve dizde olmasına göre podogra, cheigra ya da gonagra olarak adlandırılmıştır. Sodyum uratın deri altı fibröz dokuda depolanması (tophi) ilk kez Galen tarafından bildirilmiştir. 17'inci yüzyılda Thomas Sydenham gut artritinin klinik belirtilerini ve bulgularını ortaya koymuştur. 1856'da Garrod kanda ürik asit artışını göstermiştir. 20'inci yüzyılın son yarısında gut artriti patogenezinde urat kristali çökmesi

gerektiği doğrulanmıştır. Bu gelişimdeki dđnüm noktası polarize ışık mikroskopunun klinik uygulamaya girmesi, bunun yanı sıra hızlı ve net teşhis ile hiperürisemi ve gut artriti arasındaki ilişkiyi çözebilmek için sinoviyal sıvıda ürat kristali tanımlanmasıdır. (15-17)

2.1.3. Epidemiyoloji

Gut, Framingham çalışmasına göre erkeklerde %2,8 ve kadınlarda %0,4 sıklığında görülen bir hastalıktır. 40 yaşın üzerindeki erkeklerde en sık görülen inflamatuvar artropatidir. (18) Kadınlarda 45 yaş civarında ürikozürük etkisi olan östrojen düzeylerinin azalması ile birlikte gut riski artmaya başlar. Her iki cinste gut insidansı 60 yaştan sonra hemen hemen eşit hale gelmektedir . Oysa ki 65 yaş altı bireyler arasında erkeklerde kadınlardan 4 kat fazla bir prevalansa sahiptir. Tüm dünyada insidans ve prevalansı artmaktadır.(19-21)

Yaşam süresinde uzama, diyet ve yaşam biçimindeki değişiklikler, tıbbi bakımda iyileşme, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi komorbid durumların prevalansında artış hiperürisemi ve gut ilişkisini artırmaktadır. (22)

Ayrıca bu komorbid durumların tedavisinde sıklıkla reçete edilen diüretikler, böbrekten ürik asit reabsorbsiyonunu arttırarak hiperürisemiye yol açabilmektedir. Pürinden zengin diyet (sakatat, deniz ürünleri, guanozin içeriği yüksek olan bira vb...) ile serum ürat düzeyini ve ürik asit atılımını etkileyen ilaçlar hiperürisemiye ve gut artritine yol açabilen değiştirilebilir risk faktörleridir. Hiperürisemiye yol açabilecek ilaçlar arasında düşük doz salisilat, siklosporin, takrolimus, levodopa, pirazinamid, etambutol ve niasin sayılabilir. (14)

Hiperürisemi ve gut organ transplantasyonlarından sonra sık olarak görülen komplikasyonlar arasındadır. Bu hastaların %50'sinde hiperürisemi, %13'ünde yeni başlangıçlı gut atağı görülmektedir. Burada glomerül filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak ürik asit sekresyonunda düşme, tedavide kullanılan diüretik, siklosporin ve takrolimus gibi immünsüprese ilaçların hiperürisemi ve gut tablosuna yol açtığı öne sürülmektedir (22-24).

Gut artriti ile ilişkili risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklar EULAR (The European League Against Rheumatism: Avrupa Romatizmayla Savaş Derneği) çalışmasında aşağıda Tablo 1'de gösterilmiştir (21).

Tablo 1. Avrupa Romatoloji Birliği'nin (EULAR) Gut İçin Kanıta Dayalı Önerileri

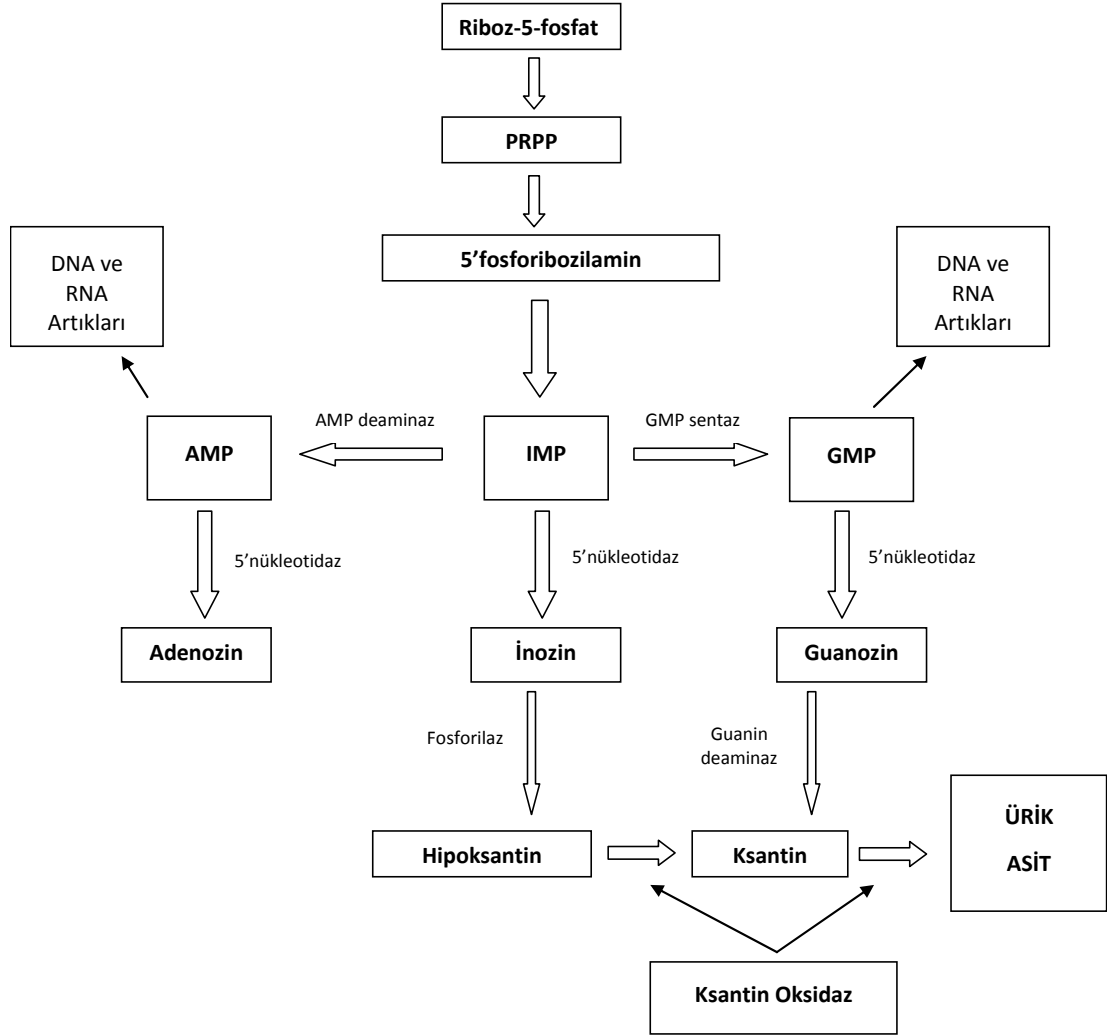
Risk faktörü / Eşlik eden hastalık	Rölatif Risk
Erkek cinsiyet	7.64
Kırmızı et	1.41
Deniz mahsülleri	1.51
Alkol (10 g/gün artışlar)	1.17
Diüretik	1.72
Obezite	3.81
Hipertansiyon	3.93
Koroner arter hastalığı	1.75
Diyabet mellitus	1.11
Kronik böbrek yetmezliği	4.95

2.1.4. Etyopatogenez

2.1.4.1. Ürik asit, Pürin metabolizması ve Hiperürisemi

Ürik asit; 6 karbonlu pirimidin halkası ile birleşmiş 5 karbonlu imidazol halkasından oluşmuş bir pürin bazıdır, DNA ve RNA' ların yapı taşıdır. Pürin metabolizmasının son ürünü, insanlarda ürik asittir. 'Ürikaz' enziminin eksikliğinden dolayı, ürik asit parçalanıp suda eriyen allantoin'e dönemez. Bu nedenle dokularda depolanma tehlikesi artar. Nükleik asitler ve serbest pürin nükleotidlerinden, ürik asite kadar giden katabolik basamaklarda, hipoksantin ve ksantin meydana gelir. Ksantin de ksantin oksidaz enzimi ile kataliz edilerek ürik asit oluşur. Pürinler hücrede yeniden (de novo) sentezlenebilirler. Bu biyosentez sürecinin temel ve hız kısıtlayıcı basamağı fosforibozil pirofosfatın (PRPP) 5' fosforibozilamine dönüşümüdür.

Şekil 1' de pürin metabolizması ve ürik asit oluşum mekanizması gösterilmiştir. (25)



Şekil 1. Pürin ve Ürik asit metabolizması

Ürik asit pKa: 5.75 olan zayıf bir asittir. Fizyolojik pH'ta hücre dışı kompartmanda ürik asitin %98'i ürik asit (iyonize form) ve sodyumla birleşmiş olarak (monosodyum ürat, MSU) bulunur. Bu bileşik suda daha fazla eriyebilmekte ve ısı yükseldikçe eriyebilirliği artmaktadır. Eriyebilirlik sınırı aşıldığında MSU, dokularda ve eklem sıvılarında iğne ya da çubuk şekilli kristaller oluşturarak birikmektedir. MSU, renal tubul boyunca asidifiye olarak idrarda daha az çözünen ürik asit biçiminde atılmaktadır. (3,13) Ürik asitin 2/3'ü böbreklerden atılır. Plazma

üratının tamamı glomerülden filtre edilir, %98'i proksimal tübülsten geri emilir, daha sonra proksimal tübülsten bir miktar salgılanır. Tübüler reabsorbsiyonun artması, tübüler sekresyonun azalması veya ürik asit filtrasyonunda azalma, hiperürisemiye yol açar. (26) Üratın aşırı yapımının bulgusu 24 saatlik üriner ürik asit atılımı ile belirlenir. Yetişkinlerde pürinden yoksun diyet sonrası total atılımın 600 mg/gün'e kadar olması normal, normal diyet alan hastalarda günlük 1000 mg'ı geçmesi anormaldir ve aşırı yapıma işaret eder. (27)

Hiperürisemi sebepleri Tablo 2'de gösterilmektedir (12).

Tablo 2. Hiperürisemi: Nedenleri ve Sınıflandırma

Ürik asit yapım fazlalığı (%10)	Ürik asit atılım azlığı (%90)
<p>Primer hiperürisemi</p> <ul style="list-style-type: none"> • İdiyopatik • HGPRT eksikliği (kısmi veya tam) • PRPP sentetaz hiperaktivliği • Glikoz-6-fosfataz eksikliği <p>Sekonder hiperürisemi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diyet (sakatat, balık, midye, maya) • Nükleotid döngüsünde artışla giden durumlar (hematolojik hastalıklar, Paget hastalığı, Psöriazis) • Artmış ATP yıkımı <p>Glikojen depo hastalıkları Fruktoz alımı Doku hipoperfüzyonu Ağır egzersiz Alkol Hipertrigliseridemi (asetat metabolizmasının artmasıyla)</p>	<p>Primer hiperürisemi</p> <ul style="list-style-type: none"> • İdiyopatik (cinsiyet ve etnik yapı etkili) • Ailesel juvenil hiperürisemik nefropati <p>Sekonder hiperürisemi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerül filtrasyon hızında azalma • Tübüler ürat sekresyon inhibisyonu (laktik asidoz) • Artmış tübüler ürat reabsorbsiyonu (dehidratasyon, diüretik, insülin direnci) • Mekanizması tam bilinmeyen <p>Hipertansiyon Hiperparatiroidi Hipotiroidi Kurşun zehirlenmesi İlaç (siklosporin, pirazinamid, etambutol, diüretikler, düşük doz salisilat)</p>

Hiperürisemi ve gut; primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer hiperürisemi, primer gut artritinde; ürik asit yapımını ve atılımını etkileyen bir hastalık veya ilaç hikayesi yoktur, bunlar doğuştan olan olgulardır. Edinilmiş ikinci bir bozukluk veya doğumsal hataların sonucunda oluşan gut artriti dışında major bir

hastalıktan kaynaklanmamaktadır. Sekonder hiperürisemi, sekonder gut artritinde; ürat yapımı fazlalığı veya böbrekten atılım azlığı vardır. (25, 26)

2.1.4.2. Akut gut artrit ve tofus

Ürik asidin fizyolojik tuzu olan monosodyum üratın çözünübilirliği bağ dokusunda 37° C' de 7 mg/dL'ye yakındır (12). Ürata yüksek affinite gösteren proglukanlara, MSÜ (monosodyum ürat) monohidrat akümülyasyonu ile sinoviyal çizgideki hücrelerde mikrotofüsler gelişir. Mikrotofüslerin gelişiminde travma, kıkırdak proteoglikanların artmış dönüşümü, sinoviyal sıvıda ürat kristallerinin episodik salgılanması rol oynar.

MSÜ kristalleri başlangıçta eklemlerde, sonra diğer bağ dokusu bölgelerinde (deri, kemik, tendon) toplanırlar, sinoviyal sıvıdaki kristaller akut inflamasyona yol açarak akut gut artritini başlatırlar (26).

Üratın dokularda depolanmasını düzenleyen faktörler; düşük ekstremite ısısı, gamma globulinler, tip 1 kollajen, proteoglikanlar, pH değişiklikleri, üratın plazma proteinlerine bağlanmasının azalması, travma, yaşlanma ve bağ dokusu döngüsüdür. Bunlar eklemdaki ekstrasellüler sıvının üratı daha hızlı reabsorbsiyonuna yol açar (25, 28).

Ürik asit kristalleri hücrelerle etkileşim için çok sayıda mekanizmaya sahip güçlü inflamatuvar uyarandır. MSÜ kristalleri opsonize olarak fagosite edilirler ve hücreyi konvansiyonel yoldan aktive ederler, lizozomal füzyon, respiratuvar patlama ve inflamatuvar mediyatörlerin salınması gibi sterotipik fagosit cevabını sağlarlar. Ayrıca negatif yüklü MSÜ kristal yüzeyinin özelliklerini, elektrostatik etkileşimler ve hidrojen bağları aracılığıyla lipid membranlarla ve proteinlerle direkt fakat nonspesifik etkileşimlerle gösterirler (29).

Ürat kristallerine semptomatik inflamatuvar yanıt hem hücresel hem de kimyasal mediyatörler aracılığı ile olur, mononükleer hücreler de buna dahildir. MSÜ kristalleri IgG'nin Fab kısmına bağlanır, Fc parçası nötrofillerin Fc reseptörleri

ile reaksiyona girer. Ig G kristallerin fagositozunu ve nötrofillerden süperoksit salınımını arttırır (30).

Ürat kristalleri C5a, bradikinin ve kallikrein salınımını stimüle eder. Fagositler, sinoviya hücreleri ve sinovya endotel hücreleri gibi hücrelerden araşidonik asit metabolitleri, lizozomal proteazlar, interlökin-1, TNF α , IL-6, reaktif oksijen radikalleri, kollajenaz ve adezyon molekül ekspresyonu (E-selektin) gibi birçok mediyatörün yapım ve salınımını arttırlar. Kemotaktik faktörler ve IL-1, TNF α tarafından endotel aktivasyonu ile olay yerine nötrofil göçü başlar. Nötrofillerden salgılanan LTB₄, kinin, latent kollajenaz, kallikrein, PGE₂, 6-keto PGE₁- α ve IL-1 de inflamasyona katkıda bulunur. Venöz dolaşıma salınan IL-1, TNF α , IL-6 ve IL-8; ateş, lökositoz ve karaciğerde akut faz proteinleri sentezi gibi sistemik bulgulara yol açar (26).

Nötrofil apoptozisi, iltihabi hücrelerin inaktivasyonu antiinflamatuvar mediyatörlerin artması, MSÜ kristallerinin apolipoprotein B ve E ile kaplanması, kristallerin fagositozla ortadan temizlenmesi, zamanla akut artrit döneminin sınırlanmasında önemli rol oynar (30).

Tofüsler, granümatöz inflamasyon ile çevrelenmiş MSÜ kristal depolarıdır. En sık eklem, kemik, kıkırdak ve deride bulunurlar ancak nadir olarak parenkimal organlarda da görülebilirler. Tofüse doku reaksiyonu genellikle kronik inflamatuvar tiptedir, hem kalıtsal immünite hem de adaptif immünite katılır. Akut inflamasyon kliniği özellikle tofüste görülebilse de tofüse eşlik eden ödem genellikle kristalin kendi kitlesine bağlıdır. (31)

Tofüs, urat kristal depolarına karşı kompleks ancak organize bir kronik inflamatuvar cevaptır. Hem pro hem de antiinflamatuvar faktörlerin bu lezyonlarda ekspresyonu ile tofüs inflamasyonu ve rezolüsyonu döngüdedir. Görünür ya da palpabl tofüs genellikle tekrarlayan akut gut atakları olan hastalarda bildirilmiştir. Tofüsteki MSU kristalleri IgG ve diğer proteinler ile ilişkilidir . (32) Biyolojileri olasılıkla komplekstir (33). Tofüsün özellikle de kemik, kıkırdak ve yumuşak dokularda erozyona neden olmasının arkasındaki patoloji anlaşılmuş değildir.

2.1.5. Klinik

Gut artritinin gelişmesinde dört evre vardır (26).

1. Asemptomatik hiperürisemi safhası
2. Akut gut artriti
3. İnterkritik safhası
4. Kronik artrit ve tofuslü gut artriti devresi

Asemptomatik hiperürisemi evresi sadece serum ürat düzeyinin yüksek olduğu, henüz artrit semptomlarının tofuslerin veya ürat nefrolitiyazisinin olmadığı dönemdir. Akut gut artrite eğilim serum ürat konsantrasyonunun artması ile görülür (34). Ortalama kan ürik asit düzeyleri toplumlar arasında farklılık göstermektedir (35).

Framingham çalışmasında, hiperürisemi sıklığının erkeklerde %9.2 ve kadınlarda %0.4 olduğu, ancak bunların sadece %19'unda gut artriti geliştiği bildirilmektedir (36).

Akut gut artriti; ilk atak genellikle erkeklerde 40-60 yaşları arasında, kadınlarda ise 60 yaşından sonra görülür (26). 25 yaşından önce atak görülmesi genellikle pürinin aşırı sentezine yol açan spesifik enzim defektine, olağan olmayan renal hastalığa veya varsa siklosporin kullanımına bağlıdır.

Gut artriti klasik olarak çok şiddetli, ağrılı, artiküler ve periartiküler inflamasyon, ciltte eritem ve ödem ile karakterize tekrarlayan ataklar şeklinde görülmektedir (12). Atakın şiddeti 12-24 saat içinde maksimuma ulaşır, atakların tamamen çözülmesi tedavi olmayan bireylerde dahi birkaç gün ile birkaç hafta arasında gelişir. Akut atak ağrısı uykuyu böler, yürüyememeye, iş ve sosyal aktivitelere engel olur (29).

İlk ataklar %85-90 arasında monoartiküler başlayabilir ve çoğunlukla ayak baş parmağını tutar, sırasıyla ayak sırtı, ayak bilekleri, topuklar, dizler, el bilekleri, parmaklar ve dirsekler diğer sık tutulan eklemlerdir (37). Periferik ve uç eklemler

merkezi eklemlere göre daha çok etkilenir. Eklem yanında tendon, tenosinovyum ve bursa gibi yapılarda da tutulum söz konusu olabilir (25). Olekranon ve prepatellar bursit bunlardan en sık görülenidir (38). Olguların 1/3'ünde ilk atakta 2 ya da 3 eklem etkilenebilir. El bileği ve dirsek tutulumunun hastalık süresi ile ilişkisi saptanmıştır. (39)

İnterkritikal Gut Artriti (Ara Dönem); Gut artriti atakları arasındaki sessiz dönemdir (37). Bazı hastalar ikinci artrit atağını geçirmese de, çoğu hasta 6 ay-2 yıl arasında yeni bir atak geçirirler. Gutman' ın serilerinde %62 hastada ilk yılda ve %4 hastada ise 5-10 yılda yeni atak geliştiği gösterilmiştir (40). Ara dönemde monoartiküler atak öyküsü olan hiperürisemik hastalarda gut artriti tanısını koymak güçtür. Asemptomatik bir eklem aspirasyonunda ürat kristalleri görülebilirse (görülme sıklığı %12,5 ile %90 arasında değişir) gut artriti tanısı açısından yararlı olabilir (41).

Tekrarlayan akut gut artriti ve hiperürisemi tedavi edilmezse ve altta yatan (aşırı alkol tüketimi, obezite, diüretik tedavi gibi) etkenler ortadan kaldırılmazsa, kronik tofuslu gut artriti ortaya çıkar (42).

Başlangıç atağından itibaren kronik semptomların başlaması veya belirgin tofuslu tutulum için geçen süre tedavi olmayan vakalarda oldukça değişkendir. Hench ilk atakla kronik artrit oluşması arasında geçen süreyi ortalama 11.6 yıl olarak bildirmiştir (43).

Tofüsler bir çekirdeği çevreleyen MSÜ kristallerinin yaptığı, beyaz, subkutan, tebeşir, macun formunda, granüler görünümde lezyonlardır. Tofüs formasyonu hiperürisemi derecesi ve oluş süresi ile orantılıdır (44). Kronik gut artritli hastalarının yaklaşık 1/3' ünde gözle görülür tofuslar oluşur (45). Ürat birikimi arttıkça ürik asit kristalleri kartilajda, sinoviyal membranlarda, tendonlarda, yumuşak dokularda ve diğer yerlerde görülmeye başlar. Tofüsler en çok 1. MTF olmak üzere her 2 dirsekte, olekranon bursalarında, kulak sayvanında, parmakların dorsal yüzünde yerleşirler (46). Aynı zamanda miyokarda, kalp kapaklarında, kardiyak iletim sisteminde, gözün çeşitli birimlerinde ve larinkste de görülebilirler Tofüslerin varlığı tanı açısından önemlidir (47).

2.2. OSTEOPOROZ

2.2.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre osteoporoz; 'Düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısı ve kalitesinde bozulma ve kırık riskinde artışa yol açan azalmış kemik gücü ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır (48). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) görüntüleme yöntemlerinden Dual- Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) verilerini kullanarak hazırladığı osteoporoz tanımı şu şekildedir (49, 50).

Tablo 3. DSÖ osteoporoz tanımı

DSÖ osteoporoz tanımı	
Normal	Kemik yoğunluğu ölçümünün -1 SD üzerinde olması
Osteopeni	Kemik yoğunluğu ölçümünün -1 ile -2,5 SD arasında, genç erişkin ortalamasının altında olması (T skoru -1 ile -2,5 arası olması)
Osteoporoz	Kemik yoğunluğu ölçümünün genç, sağlıklı kontrollerden 2,5 SD'den az olması (T skoru <-2,5)
Yerleşik Osteoporoz	Kemik yoğunluğu ölçümünün genç, sağlıklı kontrollerden 2,5 SD'den az olması ve kırık olması

2.2.2 Epidemiyoloji

Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır ve insan yaşam beklentisindeki artış ve mevcut sağlık koşullarındaki iyileşme günümüzde osteoporozla bağlı kırık oluşumunu önemli bir sağlık sorunu haline getirmiştir. Osteoporotik kırıklar sonrası oluşan kronik ağrı, uzun süreli özürülük ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur, mortalite ve morbiditeyi artırır (51). Dual-energy

X-ray absorptiometry (DEXA) kırık riskini belirlemede altın standart kabul edilmektedir ancak kırık tahmini yapmakta tek başına yetersiz kalmaktadır (52). Osteoporotik kırıkların mortalitesi, tedavi maliyeti ve yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri göz önüne alındığında risk altındaki bireylerin belirlenmesi ve koruyucu önlemlerin alınması giderek önem kazanmaktadır.

Hastalığın tek objektif bulgusu kırık olduğu için daha çok kırık sıklığı, belirleyicileri ve dağılımı araştırılmıştır. Kadınlarda daha sık ve özellikle ileri yaş grubunda görülen osteoporoz, Avrupa Birliği ülkelerinde günde 1700, yılda 650.000 kırığa sebep olmaktadır (53).

Osteoporozla bağlı kırıklar en çok vertebralarda, el bileğinde ve kalçada görülmekle birlikte kemik mineral yoğunluğunun çok azaldığı durumlarda tüm bölgeler risk altındadır. En yaygın kırık olduğu tahmin edilen vertebral osteoporotik kırıklar düşük enerjili travmalara sekonder olarak gelişir ve en sık 55-70 yaş arasında görülür. Vertebral ve el bileğinde oluşan kırıklar morbidite açısından önemli iken, kalça kırığı %15-20 oranında ölüme sonuçlanabilir ve özellikle yaşlı kadın ve erkeklerde mortalite açısından çok önemlidir. Yaşla birlikte kalça kırığı riski artmaktadır. KMD kırık sıklığı ile ilişkilidir, ancak toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Menopoz sonrası kemik kaybının hızlanmasına bağlı olarak, postmenopozal osteoporoz en sık görülen osteoporoz tipidir. (9)

2.2.3 Sınıflandırma

Osteoporoz primer ve sekonder olarak iki grupta sınıflandırılabilir. İdiyopatik osteoporoz daha çok çocuk ve erişkinlerde görülmekte ve nedeni bilinmemektedir. İnvolyüsyonel osteoporozu da Tip I ve II olarak iki başlık altında değerlendirebiliriz. Tip I osteoporoz daha önce Albright tarafından postmenopozal osteoporoz, Tip II osteoporoz ise senil osteoporoz olarak adlandırılmıştır (54).

2.2.4 Risk Faktörleri

Osteoporoz multifaktöriyel bir hastalık olup, uzun süre klinik olarak sessiz seyredildiği için risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Yüksek risk altındaki bireyler belirlenerek ve bazı risk faktörleri azaltılarak kırık oluşumu önlenir (55, 56).

Kemik yoğunluğu 30 yaş civarında pik düzeye ulaşır. Düşük kemik yoğunluğu daha sonra osteoporoz gelişimi için katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte yaşlılık, seks steroidi eksikliği, lipit oksidasyonu, azalmış fiziksel aktivite, glukokortikoid kullanımı ve düşme eğilimi fraktür riski için en kritik etmenlerdir.

Pik kemik yoğunluğu çeşitli faktörlere bağlı olarak değişir; genetik, etnisite ve çevresel faktörler. Çevresel faktörler arasında; büyüme geriliği, gecikmiş maturasyon, malnutrisyon, kas defisitleri, fiziksel aktivite azlığı, kronik inflamasyon ve glukokortikoid vb ilaç kullanımı sayılabilir. (57)

Kemik mineral yoğunluğu ile birlikte veya KMD' ye bakılmaksızın klinik risk faktörlerine bakılarak 10 yıllık kalça kırık riski tahmini için Dünya Sağlık Örgütü tarafından FRAX (fracture risk assesment tool) geliştirilmiştir (58). FRAX' ta değerlendirilen risk faktörleri Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 4. FRAX' ta değerlendirilen risk faktörleri

FRAX' ta değerlendirilen Risk Faktörleri	
Yaş	Kronik glukokortikoid kullanımı
Cinsiyet	Romatoid artrit
Boy/kilo	Günde 3 birimden fazla alkol kullanımı
Kırık öyküsü	Diğer osteoporoz nedenlerinin varlığı
Anne veya babada kalça kırık öyküsü	KMD
Aktif sigara içimi	

2.2.5. Osteoporoz Patofizyolojisi ve RANK- RANKL- OPG nin yeri

İnsan yaşamı boyunca daha yaşlı olan kemikler periyodik olarak osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve osteoblastlar tarafından yapılan yeni kemikler ile yerlerine konur. Bu proses 'remodeling' olarak bilinir. Remodeling için ihtiyaç olandan daha fazla osteoklast üretimi veya kavite onarımı için gerekli olandan daha az osteoblast üretilmesi osteoporoz gelişimine sebep olur. (57)

1940 yılında Fuller Albright postmenopozal osteoporozu östrojen eksikliğine bağlı kemik yapımının bozulması olarak tarif etmiştir ancak günümüzde osteoporoz patogenezinin daha kompleks olduğu anlaşılmıştır: Genetik, sistemik hormonlar, inflamatuvar sitokinler, immün sistem, büyüme faktörleri, kollajen bozuklukları, nöral yollar ve henüz keşfedilmemiş birçok faktör buna dahildir (59).

Osteoporoz patofizyolojisinde 3 faktör önemli rol oynamaktadır:

- 1- Doruk kemik kitlesi
- 2- Kemik yapım-yıkım hızı (turnover)
- 3- Kemik organik matriksinde oluşan değişiklikler

Doruk kemik kütlesi, büyüme ile kişinin ulaşabileceği en yüksek kemik miktarıdır ve gelecekte kemik kaybını ve kırık riskini tahmin etmede önemlidir. DKK' ne erişme yaşı 17-35 yaş olarak bildirilmektedir. DKK, hayatın geri kalanında KMD için majör belirleyicidir ancak genetik faktörler, hormonlar, beslenme, pubertal gelişim, gebelik, laktasyon ve egzersiz gibi faktörler tarafından da etkilenir (60). Çocukluk ve adolesan dönemde kemik yapımı kemik yıkımından daha fazladır ve sonuçta kemik kütlelerinde artış olur. DKK oluşuktan birkaç yıl sonra kemik yapım ve yıkımı dengede kalır. Kadınlarda menopozun başlaması ve her iki cinsiyette yaşlanmanın etkisiyle bu denge bozulur ve kemik yapısı ile kemik kalitesi bozulmaya başlar. Bu durum geliştiğinde kemik kaybının şekli çoğunlukla genetik olarak belirlenir (59).

Kemik yapım ve yıkım arasındaki dengesizlik sonucu osteoporoz ortaya çıkmaktadır. Yaşam boyu erkeklerde kemik kaybı oranı %20- 30, kadınlarda ise

%40-50' dir. Kadınlarda kemik kaybı daha erken başlamakta ve daha hızlı seyretmektedir. Kemik dokusunu oluşturan protein ve mineralden herhangi birindeki eksiklik, kemiğin boyutunu veya yoğunluğunu, bazen de her ikisini birden etkilemektedir (61). Östrojen eksikliğinde osteoklast aktivitesinde artış, osteoblast aktivitesinde azalma olur ve sonuçta kemik kütlesinde azalma meydana gelir. Östrojen eksikliğinde proinflatuvar sitokinlerin salınımında artış olur (monosit, makrofaj ve osteoblastlardan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF α). Bu artışın nedeni bilinmemektedir (62). Proinflatuvar sitokinler ile uyarılan stromal hücre ve preosteoblastlardan osteoklast prekürsörlerinin proliferasyonunu veya osteoklastogenezisi stimüle eden IL-1, IL-6, makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) ve nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı (RANKL) gibi faktörler salgılanmaktadır (63). Östrojen eksikliği ile matür osteoklastların apoptozu azalmakta, aktivasyonu artmaktadır (64). RANKL, osteoprotegerin ligandı (OPGL) ya da osteoklast farklılaşma faktörü (ODF) olarak da bilinmektedir. RANKL membrana bağlı TNF ailesindedir ve stromal fibroblastlar, osteoblastlar, T hücreleri ile tümör hücreleri tarafından salınmaktadır. Osteoklastların farklılaşmasında en temel düzenleyici faktörlerden biridir. Membrana bağlı ve serbest formları bulunmaktadır. Postmenapozal osteoporoz, romatoid artrit, maligniteye bağlı kemik yıkımı gibi patolojik kemik kaybının görüldüğü durumlarda da önemli rol oynamaktadır. Osteoblastlardan RANKL salınımı IL-1 β , IL-11, TNF α ve PG-E2 gibi sitokinlerin yanı sıra deksametazon, 1,25(OH)² vitaminD3 ve PTH gibi hormonlar tarafından da stimüle, TGF β ile inhibe olmaktadır (65, 66). Östrojen eksikliği sonucu, osteoblastların RANKL üretimi artmakta ayrıca osteoblastın RANKL üretimi ve aktivitesini azaltan osteoprotegerin (OPG) üretimi de azalmaktadır. Osteoblastlardaki OPG salınımı IL-1 α , IL-1 β , TNF α gibi sitokinler ve 1,25(OH)² vitaminD3, östrojen ve özellikle TGF β tarafından stimüle edilir (67,68). Sonuçta osteoblastogenezisin azalmasına, osteoblastların ve osteositlerin yaşam sürelerinin kısalmasına yol açarak postmenopozal OP patogenezinde rol alırlar (69).

RANKL, makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF) varlığında, preosteoklastlardaki reseptörü RANK' a bağlanarak osteoklastların farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyarmakta apoptozunu ise inhibe etmektedir. RANK-RANKL etkileşimi ile osteoklast prekürsör hücrelerin matürasyonu başlamaktadır (70).

Premenopozal ya da östrojen tedavisi alan postmenopozal kadınlara göre postmenopozal kadınlarda stromal hücrelerin ve T hücrelerinin daha fazla RANKL oluşturduğu ve RANKL salınımının östradiol verilmesi ile baskılandığı gösterilmiştir. RANKL' in keşfedilmesi yeni terapötik hedeflerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda spesifik anti-RANKL antikoru olan Denosumabın kemik rezorpsiyonunu hızlı ve önemli oranda baskıladığı ve vertebral, vertebra dışı ve kalça kırık riskini azalttığı gösterilmiştir, bu nedenle osteoporoz tedavisinde iyi bir seçenek olabileceği düşünülmektedir (71,72).

Sağlıklı genç kadınlarda oral kontraseptiflerin serum OPG seviyesini arttırdığı, OPG/RANKL oranında artışa neden olduğu ancak glukokortikoidler, PTH ve PGE2' nin OPG salınımını baskıladığı gösterilmiştir (73,74).

2.2.6. Romatolojik Hastalıklarda Osteoporoz

Lokalize ve jeneralize osteoporoz ve ilişkili fraktürler romatoid artritte sık karşılaşılan bir durumdur ancak diğer romatolojik hastalıklarda da artmış sıklıkta görülür; sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit, spondiloartropatiler ve polimiyaljiya romatika gibi. Romatolojik hastalıklarda osteoporoz sıklığının normal popülasyona göre artma sebebi multifaktöriyeldir ancak altta yatan inflamatuvar süreç, azalmış mobilite ve özellikle kortikosteroid tedavilerine bağlı olduğu bilinmektedir. Yani romatolojik hastalıklarda görülen osteoporozun nedeni sadece uzun süre GKK kullanımı değildir. Romatolojik hastalığın kendisi ve inflamasyon da osteoporoz gelişiminde etkilidir. Bu faktörler kemik turnoverını artırır, kemik mikromimarisini bozar ve zayıflatır, kırık riskini artırır.

Romatolojik hastalarda osteoporozu önleme ve tedavi etmek için hızlı ve kararlı adımlar atılmalıdır. Ancak bu klinik ilişki hala çok önemsenmemekte, bu yüzden çoğu hastaya kemik dansitometri ölçümü yapılmamakta ve osteoporoz tedavisi verilmemektedir. Çoğu klinisyen bu hasta grubuna yeterli önemi vermediği için ölçüm uygulanacak hasta grubu ve osteoporoz tedavisi için tam bir konsensus oluşmamıştır. Etkili önleme ve tedavi stratejileri gelişmekle birlikte romatolojik hastalarda görülen osteoporoz yeterince farkına varılmamış ve tedavi edilmemiş şekilde kalmaktadır (75, 76).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. İlk olarak çalışmaya katılmayı kabul eden gut ve romatoid artrit tanısı ile takip edilen 18 yaş ve üzerindeki tüm hastalar değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 69 gut, 50 romatoid artrit hastası ve 51 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve hastalık ilişkili verileri araştırmacılar tarafından hazırlanmış olan hasta bilgi formuna kaydedildi.

Hipotezimizi test edebilmek amacıyla çalışmaya tanı almış 69 gut (18 kadın, 51 erkek) tanılı hasta, 50 romatoid artrit (38 kadın, 12 erkek) tanılı hasta, ve kontrol grubu olarak kendisinde, gut, romatoid artrit, primer osteoporoz ve sekonder osteoporozu yol açabilecek klinik durum öyküsü olmadığını ifade eden gut hastaları ile yaş- cinsiyet eşleştirmeli sağlıklı 50 gönüllü (16 kadın, 35 erkek) alındı. Tüm hastalar ve sağlıklı gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirildi. Yapılacak kemik dansitometri ölçümü, genetik inceleme ve çalışmanın gerekliliği anlatıldı. Her iki grubun da gönüllü olur formunu onaylamasından sonra kemik dansitometri ölçümleri yapıldı ve 10 cc EDTA'lı vakumlu tüpe venöz kanları alındı. DNA izolasyonu sonrası -70°C' de saklandı.

Çalışma Etik kurulun 21.01.14 tarih ve 60116787-020/8273 no'lu dosya onayı sonrasında, Mart 2014 ve Mart 2015 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Tüm hasta ve kontroller aydınlatılmış gönüllü olur formları imzalatılarak çalışmaya alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kişilerden DNA izolasyonları yapılmak üzere EDTA'lı tüplere kan alınmış ve bekletilmeden DNA izolasyonları yapılmıştır.

3.2. MOLEKÜLER ANALİZ

Genomik DNA İzolasyonu

Kontrol ve olgu gruplarına ait kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu ticari kit (High Pure PCR Template Preparation Kit, Roche) yardımı ile gerçekleştirildi.

Genomik DNA izolasyonu aşağıdaki protokole göre gerçekleştirildi:

1. 1,5 mL' lik mikrosantrifüj tüplerine 200 µL kan örneği alındı.
2. Kan örneği üzerine kitle birlikte sağlanan 200 µL Binding Buffer ve 40 µL Proteinaz K eklendi. Bu karışım vorteks edilerek homojenize edildi.
3. 72°C'de 10 dk inkübasyona bırakıldı.
4. İnkübasyondan sonra her tüpe 100 µL izopropanol eklendi ve mikropipet yardımı ile homojenize edildi. Bu sayede DNA'ların çökmesi sağlandı.
5. Kitle birlikte sağlanan toplama tüplerine yine kitle birlikte sağlanan filtreli tüpler yerleştirildi.
6. Mikrosantrifüj tüplerindeki karışım filtreli tüplere aktarıldı.
7. 8000xg' de 1 dk santrifüj edildi.
8. Santrifüjden sonra artıkların bulunduğu toplama tüpleri atıldı. Filtreli tüpler temiz toplama tüplerine yerleştirildi.
9. Her tüpe kitle birlikte sağlanan 500 µL inhibitör removal buffer eklendi.
10. 8000xg' de 1 dk santrifüj edildi.
11. Santrifüjden sonra artıkların bulunduğu toplama tüpleri atıldı. Filtreli tüpler temiz toplama tüplerine yerleştirildi.
12. Her tüpe kitle birlikte sağlanan 500 µL wash buffer eklendi.

13. 8000xg' de 1 dk santrifüj edildi.
14. Santrifüjden sonra artıkların bulunduğu toplama tüpleri atıldı. Filtreli tüpler temiz toplama tüplerine yerleştirildi.
15. Her tüpe kitle birlikte sağlanan 500 µL wash buffer eklendi.
16. 8000xg' de 1dk santrifüj edildi.
17. Toplama tüplerindeki artık sıvı döküldü. 13000xg' de 10 sn santrifüj edildi.
18. Toplama tüpleri atıldı ve filtreli tüpler 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirildi.
19. Filtreli tüp içerisine kitle birlikte sağlanan ve 72°C' de bekletilmiş 200 µL elution buffer eklendi.
20. 8000 x g' de 1 dk santrifüj edildi.
21. Santrifüj sonrasında filtreli tüpler atıldı ve DNA' lar mikrosantrifüj tüplerinde elde edilmiş oldu.
22. Gerçek-zamanlı PCR aşamasına kadar DNA örnekleri -20°C' de saklandı.

Genomik DNA Örneklerinin Konsantrasyonlarının ve Saflık Derecelerinin belirlenmesi:

Olgu ve kontrol grubuna ait izole edilen DNA örneklerinin konsantrasyonları ve saflık dereceleri 260 ve 280 nm dalga boylarındaki absorbans değerlerinin ölçülmesiyle spektrofotometrik olarak belirlendi. Elde edilen DNA örneklerinden 2 µL alınarak NanoDrop cihazında ölçüm yapıldı. İzole edilen DNA'ların saflığı 260 nm ve 280 nm'deki absorbanslarının oranı ile kontrol edildi (İdeal saflıktaki kaliteli DNA'nın A₂₆₀/A₂₈₀ absorbans oranının 1,8-2,0 olması beklenir). Gerçek-zamanlı PCR analizi için reaksiyon başına 5-100 ng DNA olacak şekilde analiz gerçekleştirildi.

İzole Edilen Genomik DNA Örneklerinden RANK, RANKL ve OPG Genlerine Ait Polimorfizmlerin Gerçek-Zamanlı PCR Yöntemi ile Belirlenmesi

Bu çalışmada, RANK (2 SNP: rs1805034 ve rs35211496), RANKL (3 SNP: rs9533156, rs2277438 ve rs1054016) ve OPG (2 SNP: rs3102735 ve rs2073618) genlerine ait 7 polimorfik bölgenin analizi LightCycler® 480 gerçek-zamanlı PCR sistemi (Roche, Germany) kullanılarak gerçekleştirildi.

İlk olarak her polimorfik bölge için primer ve prob seti ticari olarak sentezletildi. Ticari olarak elde edilen primerler üretici firmanın önerdiği gerekli su miktarları eklenerek 100 µM (100 pmol/µl) ana stok elde edildi. Ana stoktan dilüsyon yapılarak her bir primer için çalışma stoğu elde edildi. Problar için yine üretici firmanın önerdiği gerekli su miktarı eklenerek 20 µM (20 pmol/µl) ana stok hazırlandı.

RANK, RANKL ve OPG genlerine ait bu polimorfizmleri analiz etmek için her bir polimorfizm için optimize edilen gerçek-zamanlı PCR karışımı ve yöntemi uygulandı. Her bir polimorfik bölgenin reaksiyon karışımı hazırlandıktan sonra karışım 96-kuyulu plate içerisine her bir kuyucuk için 7,5 µl reaksiyon karışımı ve 2,5 µl genomik DNA olmak üzere toplam 10 µl aktarıldı. Sadece *OPG* geni, rs3102735 polimorfizmi için 96-kuyulu plate içerisine 15 µl reaksiyon karışımı ve 5 µl DNA olmak üzere toplam 20 µl aktarıldı. 96-kuyulu plate hazırlığı bittikten sonra plate gerçek-zamanlı PCR cihazına yüklendi ve aşağıdaki tabloda özetlenmiş olan gerçek-zamanlı PCR protokolü tüm polimorfik bölgeler için uygulandı. Gerçek-zamanlı PCR protokolü tamamlandığında her bir olgu ve kontrol grubu için genotipleme LightCycler 480 yazılımı kullanılarak “Melting Curve Genotyping” analizi ile gerçekleştirildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Bu çalışmada veri analizi SPSS 17.0 paket programı (Statistical Package for Social Sciences version 17.0) kullanılarak yapılmıştır. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistikler yapılmıştır. Gruplara göre gen genotiplerinin ve allel sayılarının karşılaştırmasında ki kare testi kullanılmıştır. Üç ve üzeri bağımsız gruplar arası karşılaştırmada normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin (L2 Z skor, L4 Z skor, Lomber Z total, D vitamini, osteokalsin, PTH, vb laboratuvar değerleri) karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin (MPV, total kolesterol, LDL, total protein) karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanılmıştır. İki bağımsız grup arası karşılaştırmada normal dağılıma uymayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, normal dağılıma uyan sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise t testi kullanılmıştır. DEXA değerleri ile kemik yapım-yıkım markırları arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testiyle yapılmıştır. İstatistiksel önemlilik için p değeri 0,05' ten küçük olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 69 gut hastası, 50 romatoid artrit hastası ve 51 sağlıklı kontrol grubu alındı. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri tablo 6’ da görülmektedir. Gut hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzerdi ($p>0,05$). Ancak romatoid artrit grubunun çoğunluğu kadındı ve yaş ortalaması daha düşüktü. Gut grubundan 1, RA grubundan 11 ve kontrol grubundan 1 kadın premenopozal, diğerleri postmenopozal dönemdeydi.

Tablo 5. Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

Parametre	GUT n=69	RA n=50	KONTROL n=51
Yaş, yıl	58,88±11,99	51,46±10,92	55,67±12,18
Cinsiyet, K/E n (%)	18/51 (26,1/73,9)	38/12 (76/24)	16/35 (31,4/68,6)
BKI	28,23±3,96	26,90±3,46	
Hastalık başlama yaşı, yıl	52,93±12,23	43,48±11,91	
Hastalık süresi, yıl	6,53±7,38	7,98±5,81	
DAS28		2,93±0,76	
İlk iki atak arası süre, ay	8,54±5,73		
Öncesinde steroid kullanımı olan, n, (%)		48 (96)	
Halen steroid kullanan, n, (%)		44 (88)	
CRP, mg/dl	0,53±0,81	0,93±2,58	0,44±0,44
ESH	21,97±19,86	15,35±11,56	12,19±10,03
Lomber total T skor	-1,54±1,26	-1,47±1,50	-1,06±1,11
Lomber total Z skor	-0,89±1,36	-0,73±1,39	-0,65±1,12
Femur total T skor	-1,08±0,99	-1,31±1,24	-0,84±0,91
Femur total Z skor	-0,35±1,04	0,56±1,14	-0,59±0,98
PTH	74,35±47,30	58,79±23,00	46,34±19,41
Osteokalsin	12,59±14,39	7,66±5,35	19,20±6,27
D vitamini	21,24±12,62	18,70±10,50	18,87±11,90

RA :Romatoid artrit, BKI: Beden kitle indeksi, DAS28: Disease Activity Score 28, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, PTH: Parathormon

Gut hastaları ilk atak geçirdikleri eklem bölgesi açısından değerlendirildi. 49 (%71) hastada metatarsofalengeal eklem, 12 (%7,1) hastada ayak bileği, 3 (%4,3) hastada diz, 3 (%4,3) hastada dirsek ve 2 hastada (%2,9) el ekleminin ilk atak bölgesi olduğu belirlendi. Gut hastaları yıllık atak sayısı açısından değerlendirildi. Yılda bir veya daha az atak geçiren 33 (%47,8) hasta, yılda 2 atak geçiren 32 (%46,4) hasta, yılda 3 veya daha fazla atak geçiren 4 (%5,8) hasta olduğu belirlendi. Kadın ve erkek gut hastaları yıllık atak sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gut hastaları yıllık atak sayısı ile osteoporoz ilişkisi açısından karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gut hastaları ailesinde gut hastalığı varlığı açısından sorgulandı. 10 (%14,5) hastanın aile öyküsü pozitif, 59 (%85,5) hastanın aile öyküsü negatif saptandı. Gut hastaları tofus varlığı açısından değerlendirildi, 8 erkek ve 3 kadın olmak üzere 11 hastada tofus mevcuttu. Kadın ve erkek gut hastaları tofus varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gut hastaları tofus varlığı ile osteoporoz varlığı açısından karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Romatoid artrit hastaları steroid kullanım öyküsü açısından sorgulandı. 48 (%96) hastanın steroid kullanım öyküsü pozitif, 2 (%4) hastanınki negatifti. 44 (%88) romatoid artrit hastası halen steroid kullanıyordu. Steroid öyküsü negatif olan 2 romatoid artrit hastası da premenopozal kadındı. Bu hastalardan bir tanesi 51 yaşındaydı ve KMD sonucu değerlendirildiğinde lomber bölge total T skoru normal ve femoral bölge total T skoru osteoporoz olarak belirlendi. Diğer hasta 33 yaşındaydı ve KMD sonucuna göre hem lomber total T skoru hem de femur total T skoru osteopeni olarak belirlendi.

Gut grubundaki 1 ve kontrol grubundaki 1 premenopozal kadının ikisinin de KMD sonucu osteopeni ile uyumluydu. RA grubundaki 11 premenopozal kadından 5'inin KMD sonucu normal, 5'inin KMD sonucu osteopeni, 1'inin KMD sonucu ise osteoporoz ile uyumluydu.

Tüm hasta ve sağlıklı kontrol grubu KMD sonuçları açısından değerlendirildiğinde hem femoral hem de lomber bölgede osteoporoz tesbit edilen 12 (%7) hasta mevcuttu. Bu hastalardan 4'ü gut hastası, 7'si romatoid artrit hastası ve 1'i sağlıklı kontrol grubuydu.

Gut hastaları, RA hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun KMD sonuçları; L1-4 Z skor, L1-4 T skor, femur total Z skor ve femur total T skorları karşılaştırıldı. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). KMD sonuçları normal, osteopeni ve osteoporoz olarak sınıflandırıldı. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7). KMD sonuçları normal ve düşüklük açısından değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). KMD sonuçları osteoporoz varlığı açısından değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,041$). Bu farkın sağlıklı kontrol grubundan kaynaklandığı belirlendi. Kontrol grubunda osteoporozun diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük görüldüğü belirlendi. Osteoporoz; romatoid artrit hastalarında (%30), gut hastalarına (%21,7) göre daha yüksek oranda görülmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun KMD sonuçlarının dağılımı

KMD SONUÇ	GUT	RA	KONTROL
Normal, n (%)	16 (%23,2)	13 (%26)	19 (%37,3)
Osteopeni, n (%)	38 (%55,1)	22 (%44)	27 (%52,9)
Osteoporoz, n (%)	15 (%21,7)	15 (%30)	5 (%9,8)

Tüm hastaların KMD sonuçları değerlendirildiğinde kadın hastaların 17 si (%23,6) osteoporoz, 41'i (%56,9) osteopeni ve 14'ü (%19,4) normal ve erkek hastaların 18'i (%18,4) osteoporoz, 46'sı (%46,9) osteopeni ve 34'ü (%34,7) normal olarak saptandı. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde KMD sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar tek tek incelendiğinde gut hastalarında kadın ve erkek hastalar arasında KMD sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Romatoid artrit hastalarında kadın ve erkek hastalar arasında KMD sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sağlıklı kontrol grubunda kadın-erkek gönüllüler KMD sonuçları açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,046$). Sağlıklı kontrol grubundaki erkeklerde KMD sonucu kadınlara oranla

daha yüksek oranda normal olarak değerlendirildi. Tüm gruplar yaş ve osteoporoz varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,029$). Yaş artışıyla birlikte osteoporoz görülme sıklığında artış saptandı. Gruplar tek tek ele alındığında bu farklılığın romatoid artrit grubundan kaynaklandığı görüldü. Gut grubu ve kontrol grubunda yaş ortalaması daha yüksekti ve yaş ile osteoporoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Romatoid artrit grubunda ise yaş arttıkça osteoporoz sıklığında artış olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,036$). Tüm gruplarda premenopozal 13 kadından yalnızca 1'inde osteoporoz saptandı. 7'sinde osteopeni ve 5'inde KMD normal olarak saptandı. Postmenopozal dönemde osteoporoz istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0,001$).

D vitamini, PTH ve osteokalsin sonuçları açısından gruplar karşılaştırıldı. D vitamini sonucu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PTH sonucu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Farklılığın kontrol grubundan kaynaklandığı belirlendi. Kontrol grubunda PTH sonucu diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptandı ($p<0,001$). Osteokalsin sonucu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Gruplar analiz edildiğinde osteokalsin sonucunun her grupta istatistiksel olarak anlamlı oranda birbirinden farklı olduğu belirlendi ($p<0,001$). Osteokalsin sonucunun kontrol grubunda diğer gruplara oranla daha yüksek ve romatoid artrit grubunda diğer gruplara oranla daha düşük olduğu saptandı.

D vitamini, PTH ve osteokalsin sonuçları ile KMD korelasyonu açısından değerlendirilme yapıldı. Osteokalsin ve D vitamini ile KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). PTH ile femur T total skor arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde zayıf ilişki saptandı ($p=0,014$; $r=0,18$). PTH ile D vitamini korelasyonu açısından değerlendirildi. D vitamini ve PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde ilişki saptandı ($p=0,003$; $r=0,22$)

RANK- RANKL- OPG gen polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde gut, romatoid artrit ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 8). Gen polimorfizmleri allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde

gut, romatoid artrit ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 9). Tüm gruplarda yaş ve cinsiyet ile gen polimorfizmi ilişkisi araştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ($p>0,05$). Gruplar tek tek ele alındığında da yaş ve cinsiyet ile gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Gen polimorfizmleri KMD sonuçları ile karşılaştırıldığında gut, romatoid artrit ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 7. Gruplararası RANK-RANKL-OPG gen genotip dağılımı

RANK RANKL OPG gen polimorfizm	Gut n=69	Kontrol n=51	RA n=50	P
rs1805034				0,137
Wild genotip n (%)	16 (%23,2)	17 (%33,3)	10 (%20,0)	
Heterozigot genotip n (%)	39 (%56,5)	18 (%35,3)	29 (%58,0)	
Mutant genotip n (%)	14 (%20,3)	16 (%31,4)	11 (%22,0)	
rs35211496				0,914
Wild genotip n (%)	54 (%78,3)	39 (%76,5)	39 (%78,0)	
Heterozigot genotip n (%)	14 (%20,3)	10 (%19,6)	9 (%18,0)	
Mutant genotip n (%)	1 (%1,4)	2 (%3,9)	2 (%4,0)	
rs9533156				0,953
Wild genotip n (%)	22 (%31,9)	18 (%35,3)	17 (%34,0)	
Heterozigot genotip n (%)	36 (%52,2)	23 (%45,1)	25 (%50,0)	
Mutant genotip n (%)	11 (%15,9)	10 (%19,6)	8 (%16,0)	
rs2277438				0,952
Wild genotip n (%)	55 (%79,7)	39 (%76,5)	38 (%76,0)	
Heterozigot genotip n (%)	12 (%17,4)	11 (%21,6)	10 (%20,0)	
Mutant genotip n (%)	2 (%2,9)	1 (%2,0)	2 (%4,0)	
rs1054016				0,567
Wild genotip n (%)	20 (%29)	17(%33,3)	18 (%36,0)	
Heterozigot genotip n (%)	40 (%58,0)	23(%45,1)	25 (%50,0)	
Mutant genotip n (%)	9 (%13,0)	11(%21,6)	7 (%14,0)	
rs2073618				0,307
Wild genotip n (%)	13 (%18,8)	6 (%11,8)	10 (%20)	
Heterozigot genotip n (%)	33 (%47,8)	26 (%51,0)	30 (%60)	
Mutant genotip n (%)	23 (%33,3)	19 (%37,3)	10 (%20)	
rs3102735				0,529
Wild genotip n (%)	52 (%75,4)	38 (%74,5)	41 (%82,0)	
Heterozigot genotip n (%)	17 (%24,6)	12 (%23,5)	9 (%18,0)	
Mutant genotip n (%)	0 (%0)	1 (%2,0)	0 (%0)	

p : Gut - Kontrol - RA

Tablo 8. Gruplararası RANK-RANKL-OPG gen allel dağılımı

RANK, RANKL, OPG POLİMORFİZM	GUT n=69	KONTROL n=51	RA n=50	p0	p1 OR	p2 OR	p3 OR
rs1805034							
C Allel, n (%)	71 (%51,4)	52 (%51,0)	49 (%49,0)	0,929	0,943 1,01 (0,61-1,70)	0,778 1,08 (0,62-1,87)	0,709 1,10 (0,65-1,84)
T Allel, n (%)	67 (%48,6)	50 (%49,0)	51 (%51,0)				
rs35211496							
C allel, n (%)	122 (%88,4)	88 (%86,3)	87 (%87,0)	0,879	0,622 1,21 (0,56-2,61)	0,880 0,93 (0,41-2,11)	0,743 1,13 (0,52-2,49)
T allel, n (%)	16 (%11,6)	14 (%13,7)	13 (%13,0)				
rs9533156							
T allel, n (%)	80 (%58,0)	59 (%57,8)	59 (%59,0)	0,983	0,984 1,00 (0,59-1,68)	0,868 0,95 (0,54-1,66)	0,874 0,95 (0,56-1,61)
C allel, n (%)	58 (%42,0)	43 (%42,2)	41 (%41,0)				
rs2277438							
A allel, n (%)	122 (%88,4)	89 (%87,3)	86 (%86,0)	0,859	0,787 1,11 (0,51-2,43)	0,793 1,11 (0,49-2,50)	0,581 1,24 (0,57-2,67)
G allel, n (%)	16 (%11,6)	13 (%12,7)	14 (%14,0)				
rs1054016							
G allel, n (%)	80 (%58,0)	57 (%55,9)	61 (%61,0)	0,759	0,747 1,08 (0,65-1,82)	0,461 0,81 (0,46-1,41)	0,639 0,88 (0,52-1,49)
T allel, n (%)	58 (%42,0)	45 (%44,1)	39 (%39,0)				
rs2073618							
C allel, n (%)	59 (%42,8)	38 (%37,3)	50 (%50)	0,186	0,268 0,74 (0,44-1,25)	0,068 0,59 (0,33-1,04)	0,391 1,25 (0,74-2,12)
G allel, n (%)	79 (%57,2)	64 (%62,7)	50 (%50)				
rs3102735							
T allel, n (%)	121 (%87,7)	88 (%86,3)	91 (%91,0)	0,561	0,748 1,13 (0,53-2,41)	0,290 0,62 (0,25-1,51)	0,418 0,70 (0,30-1,65)
C allel, n (%)	17 (%12,3)	14 (%13,7)	9 (%9,0)				

p1: Gut - Kontrol p2: RA – Kontrol p3: Gut – RA

Gen polimorfizmleri her grup için ayrı ayrı KMD sonuçları ile karşılaştırıldı. Gut hasta grubunda gen polimorfizmleri KMD sonuçları ile karşılaştırıldı. Gut hasta grubu rs1805034 gen polimorfizmi ile femur bölgesinde osteoporoz varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,020). Rs1805034 genotipi wild olan gut hastalarının femur KMD sonucu %75 osteopeni ve %25 normal olarak saptandı. Rs 1805034 genotipi wild olan gut hastalarında femur

bölgesinde osteoporoz diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı ($p=0,020$).

Kontrol grubunda gen polimorfizmleri KMD sonuçları ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunda rs2277438 gen polimorfizmi ile KMD sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. rs 2277438 genotipi wild olan sağlıklı grupta osteoporoz diğer sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı, genotipi mutant olanlarda osteoporoz daha yüksek oranda saptandı. ($p=0,009$). Rs 2277438 genotipi wild olan sağlıklı grubun %92,3'ünde osteoporoz saptanmadı. Kontrol grubunda rs2277438 genotipi mutant olan bir hasta vardı ve KMD sonucu osteoporoz ile uyumluydu, KMD sonucu normal ve osteopeni olan hastaların genotipleri wild ve heterozigottu. KMD sonucu normal veya osteopeni olan hastaların hiçbirinde rs2277438 geninde mutasyon saptanmadı ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p=0,044$). Femur bölgesinde osteoporoz saptanan kontrol grubunda rs2277438 wild genotip istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubunda rs35211496 gen polimorfizmi ile KMD sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kontrol grubunda lomber bölge KMD sonucu normal olan hastalarda rs35211496 wild genotip istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı ($p=0,18$). Kontrol grubunda rs2277438 wild genotipin hem femoral hem lomber bölge ve rs35211496 wild genotipin lomber bölge osteoporozundan koruyucu olduğu görüldü.

Grupların RANK, RANKL, OPG genotiplerinin KMD sonuç dağılımları tablo 9, tablo 10 ve tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Gut hastalarında RANK-RANKL-OPG genotiplerinin KMD sonuç dağılımı

Gutlu hastalarda RANK RANKL OPG gen polimorfizmleri	Normal	Osteopeni	Osteoporoz	Toplam
rs1805034				
Wild genotip n (%)	2 (%12,5)	12 (%75)	2 (%12,5)	16 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	13 (%33,3)	17 (%43,6)	9 (%64,3)	39 (%100)
Mutant genotip n (%)	1 (%7,1)	9 (%64,3)	4 (%28,6)	14 (%100)
rs35211496				
Wild genotip n (%)	11 (%20,4)	33 (%61,1)	10 (%18,5)	54 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	5 (%35,7)	5 (%35,7)	4 (%28,6)	14 (%100)
Mutant genotip n (%)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)
rs9533156				
Wild genotip n (%)	4 (18,2%)	14 (%63,6)	4 (%18,2)	22 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	9 (%25)	19 (%52,8)	8 (%22,2)	36 (%100)
Mutant genotip n (%)	3 (%27,3)	5 (%45,5)	3 (%27,3)	11 (%100)
rs2277438				
Wild genotip n (%)	14 (%25,5)	30 (%54,5)	11 (%20)	55 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	2 (%16,7)	6 (%50)	4 (%33,3)	12 (%100)
Mutant genotip n (%)	0 (%0)	2 (%100)	0 (%0)	2 (%100)
rs1054016				
Wild genotip n (%)	4 (%20)	12 (%60)	4 (%20)	20 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	9 (%22,5)	23 (%57,5)	8 (%20)	40 (%100)
Mutant genotip n (%)	3 (%33,3)	3 (%33,3)	3 (%33,3)	9 (%100)
rs2073618				
Wild genotip n (%)	3 (%23,1)	6 (%46,2)	4 (%30,8)	13 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	10 (%30,3)	17 (%51,5)	6 (%18,2)	33 (%100)
Mutant genotip n (%)	3 (%13)	15 (%65,2)	5 (%21,7)	23 (%100)
rs3102735				
Wild genotip n (%)	14 (%26,9)	29 (%55,8)	9 (%17,3)	52 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	2 (%11,8)	9 (%52,9)	6 (%35,3)	17 (%100)
Mutant genotip n (%)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%100)

Tablo 10. RA hastalarında RANK-RANKL-OPG genotiplerinin KMD sonuç dağılımı

RA hastalarında RANK RANKL OPG gen polimorfizmleri	Normal	Osteopeni	Osteoporoz	Toplam
rs1805034				
Wild genotip n (%)	4 (%40,0)	4 (%40,0)	2 (%20,0)	10 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	8 (%27,6)	13 (%44,8)	8 (%27,6)	29 (%100)
Mutant genotip n (%)	1 (%9,1)	5 (%45,5)	5 (%45,5)	11 (%100)
rs35211496				
Wild genotip n (%)	10 (%25,6)	18 (%46,2)	11 (%28,2)	39 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	2 (%22,2)	3 (%33,3)	4 (%44,4)	9 (%100)
Mutant genotip n (%)	1 (%50,0)	1 (%50,0)	0 (%0,0)	2 (%100)
rs9533156				
Wild genotip n (%)	4 (%23,5)	5 (%29,4)	8 (%47,1)	17 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	6 (%24,0)	13 (%52,0)	6 (%24,0)	25 (%100)
Mutant genotip n (%)	3 (%37,5)	4 (%50,0)	1 (%12,5)	8 (%100)
rs2277438				
Wild genotip n (%)	11 (%28,9)	15 (%39,5)	12 (%31,6)	38 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	2 (%20,0)	6 (%60,0)	2 (%20,0)	10 (%100)
Mutant genotip n (%)	0 (%0,0)	1 (%50,0)	1 (%50,0)	2 (%100)
rs1054016				
Wild genotip n (%)	4 (%22,2)	6 (%33,3)	8 (%44,4)	18 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	6 (%24,0)	13 (%52,0)	6 (%24,0)	25 (%100)
Mutant genotip n (%)	3 (%42,9)	3 (%42,9)	1 (%14,3)	7 (%100)
rs2073618				
Wild genotip n (%)	3 (%30,0)	5 (%50,0)	2 (%20,0)	10 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	7 (%23,3)	14 (%46,7)	9 (%30,0)	30 (%100)
Mutant genotip n (%)	3 (%30,0)	3 (%30,0)	4 (%40,0)	10 (%100)
rs3102735				
Wild genotip n (%)	9 (%22,0)	18 (%43,9)	14 (%34,1)	41 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	4 (%44,4)	4 (%44,4)	1 (%11,1)	9 (%100)
Mutant genotip n (%)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%100)

Tablo 11. Kontrol grubunda RANK-RANKL-OPG genotiplerinin KMD sonuç dağılımı

Kontrol grubunda RANK RANKL OPG gen polimorfizmleri	Normal	Osteopeni	Osteoporoz	Toplam
rs1805034				
Wild genotip n (%)	9 (%52,9)	6 (%35,3)	2 (%11,8)	17 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	6 (%33,3)	11 (%61,1)	1 (%5,6)	18 (%100)
Mutant genotip n (%)	4 (%25,0)	10 (%62,5)	2 (%12,5)	16 (%100)
rs35211496				
Wild genotip n (%)	17 (%43,6)	17 (%43,6)	5 (%12,8)	39 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	2 (%20,0)	8 (%80,0)	0 (%0,0)	10 (%100)
Mutant genotip n (%)	0 (%0,0)	2 (%100)	0 (%0,0)	2 (%100)
rs9533156				
Wild genotip n (%)	8 (%44,4)	7 (%38,6)	3 (%16,7)	18 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	5 (%21,7)	16 (%69,6)	2 (%8,7)	23 (%100)
Mutant genotip n (%)	6 (%60,0)	4 (%40,0)	0 (%0,0)	10 (%100)
rs2277438				
Wild genotip n (%)	14 (%35,9)	22 (%56,4)	3 (%7,7)	39 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	5 (%45,5)	5 (%45,5)	1 (%9,1)	11 (%100)
Mutant genotip n (%)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%100)	1 (%100)
rs1054016				
Wild genotip n (%)	7 (%41,7)	7 (%41,7)	3 (%17,6)	17 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	6 (%26,1)	16 (%69,6)	1 (%4,3)	23 (%100)
Mutant genotip n (%)	6 (%54,5)	4 (%36,4)	1 (%9,1)	11 (%100)
rs2073618				
Wild genotip n (%)	3 (%50,0)	3 (%50,0)	0 (%0,0)	6 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	8 (%30,8)	15 (%57,7)	3 (%11,5)	26 (%100)
Mutant genotip n (%)	8 (%42,1)	9 (%47,4)	2 (%10,5)	19 (%100)
rs3102735				
Wild genotip n (%)	12 (%31,6)	21 (%55,3)	5 (%13,2)	38 (%100)
Heterozigot genotip n (%)	7 (%58,3)	5 (%41,7)	0 (%0,0)	12 (%100)
Mutant genotip n (%)	0 (%0,0)	1 (%100)	0 (%0,0)	1 (%100)

5. TARTIŞMA

Gut artmış serum ürat konsantrasyonu sonucu oluşan akut artrit atakları ve dokularda monosodyum ürat kristallerinin birikimi ile karakterize bir hastalıktır. Akut form genellikle nökslerle seyreden kendini sınırlayıcı şiddetli inflamatuvar artrit şeklinde görülür. Artrit özellikle alt ekstremitede yerleşir ve çoğunlukla birinci metatarsofalangeal eklemi tutar. Kronik formda monosodyum ürat kristallerinin oluşturduğu agregatlar (tofüsler) temel olarak eklem içinde ve çevresinde depolanır. Gut ataklarla seyreder ve ataklar arası dönemlerde hastalar asemptomatiktir. Erişkinlerin % 1-2' sini etkileyen gut artriti erkeklerdeki inflamatuvar artritin en sık nedenidir. Gut erkek cinsiyette ve yaşla birlikte artan sıklıkta görülür. Ancak kadınlarda da 60 yaşından sonra insidansı yükselmeye ve hatta erkeklere yaklaşılmaya başlar (77).

Bizim çalışmamızda da erkek hasta sayısı fazlaydı ve kadın hastalarımızın çoğunluğu postmenopozal dönemde tanı almıştı. İki farklı çalışmada kadın hastalarda klinik takipte poliartiküler hastalık ve tofüs varlığı olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (78, 79).

Biz hastalarımızı ilk atak yerine göre değerlendirmekle birlikte takiplerinde gelişen eklem tutulumları ile ilgili değerlendirme yapmadık. Ancak kadın ve erkek hastalarımızı tofüs varlığı ve yıllık atak sayısı açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Gut hastalığı uzun süredir ailesel temelli olarak kabul edilmekle birlikte çoğunlukla multigenetik olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan popülasyon temelli çalışmalarda aile öyküsü pozitifliğinin %10-80 arasında olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda hastalarımızın %14,5' inde aile öyküsü pozitif. Bu daha önce Türkiye'den bildirilen tek veri olan %12,2 ile benzerdir (80).

Dünya Sağlık Örgütünün tanımına göre osteoporoz; 'Düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısı ve kalitesinde bozulma ve kırık riskinde artışa yol açan azalmış kemik gücü ile karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır' (48). Osteoporoz tanısı yaygın biçimde DEXA (dual energy x-ray absorptiometry) ile konur. Osteoporozla bağlı kırık önemli bir sağlık sorunudur ve ilerleyen yaşla birlikte

morbiditesi ve mortalitesi artmaktadır. Risk altındaki bireyler belirlenmeli ve önlem alınmalıdır. Osteoporoz kadınlarda ve özellikle ileri yaşta artmış sıklıkta görülür. Kadınlarda kemik kaybı yaşla artarken postmenopozal dönemde hızlı bir seyir göstermektedir, erkeklerde böyle bir dönem görülme de özellikle 6. dekattan sonra hem idiopatik hem de senil osteoporozda artış görülür. Bizim çalışmamızda tüm gruplar dikkate alındığında kadın ve erkeklerde osteoporoz görülme sıklığı benzerdi. Bu durum gut hastalarının ve kontrol grubunun çoğunluğunun ileri yaş erkeklerden oluşmasından kaynaklanmış olabilir. Gruplar tek tek ele alındığında da yine kadın ve erkeklerde görülen osteoporoz sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Bu durumu gut ve kontrol grubundaki kadın ve erkeklerin ileri yaşta olması; romatoid artrit grubundaki hastaların ise cinsiyet göz ardı edilse bile zaten osteoporoz açısından riskli grupta olması açıklayabilir. Romatoid artrit grubu diğer gruplara göre daha genç ve kadın ağırlıktaydı. Romatoid artrit grubunda osteoporoz daha sık saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Romatoid artrit hastalarının inflamasyon, azalmış mobilite, steroid kullanımı ve olası genetik nedenlerden dolayı osteoporoz açısından risk altında olması bu durumu açıklayabilir. Steroid kullanımı olmayan premenopozal 2 kadın hastanın da bir tanesinde osteopeni düzeyinde osteoporoz saptanmış olması romatoid artritli hastalarda görülen KMD değişikliğinin tek sebebinin steroid kullanımı olmadığını destekler. Osteoporoz; sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit, spondiloartropatiler ve polimiyaljiya romatika gibi diğer romatolojik hastalıklarda da artmış sıklıkta görülmektedir. Romatolojik hastalıklarda görülen osteoporoz; inflamasyon, azalmış mobilite ve steroid kullanımı ile ilişkilendirilmekle birlikte otoimmünite ve genetik temeli olabileceği araştırma konusudur. Gut hastalarında osteoporoz ise üzerinde çok fazla araştırma yapılmamış bir konu olarak kalmıştır. Bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu ile gut hastaları arasında osteoporoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

DEXA kırık riskini tahmin etmede önemliyken kırık tahmini yapmada tek başına yetersiz kalmaktadır. Son yıllarda osteoporozu yönelik araştırmaların hedeflerinde biri de kırığa yatkınlığı belirleyebilecek bir genetik tarama testinin geliştirilmesidir. Kırık açısından yüksek risk taşıyan bireyleri belirlemek tedaviye erken başlamada yardımcı olabilecektir.

Birçok çevresel faktör kemik mineral dansitesini etkilese de aile ve ikiz çalışmaları KMD değişkenliğinin %50-85 oranda genetik faktörlerden kaynaklandığını göstermiştir (81, 82).

Osteoporozun poligenik bir hastalık olduğu bilindiği için normal ve osteoporozlu kişiler osteoporoz patogenezinde etkili olabilecek spesifik genler açısından incelenmelidir. Östrojen reseptör polimorfizmiyle osteoporoz ilişkisi daha önce gösterilmişti. Birçok çalışma osteoporoz gelişiminde etkili olan genleri araştırmış ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. KMD ve osteoporotik kırık ile gen ilişkisini araştıran bir geniş genom çalışmasında osteoporotik kırıkların RANK gen bölgesine yakın yerleşimli 18q21 lokusuyla ilişkisini saptanmıştır (83).

Yapılan çalışmalarla birlikte şu ana kadar sadece birkaç genin KMD ve kırık riski ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (84, 85).

Beş epidemiyolojik kohort çalışmasında KMD ile ilişkili olabilecek 150 aday gen araştırılmıştır. Richard et al' un metaanalizi bu çalışmalardaki 14277'si kadın olmak üzere 19195 hastayı içermekteydi. Birçok gendeki SNPlerin KMD ve kırık riski ile önemli bir ilişkisinin olmadığı saptandı. Aynı metaanalizde 9 gende bulunan 241 SNP nin femur boynu ve/veya lomber bölgenin KMD si ile ilişkili olduğu raporlanmıştı. Bu 9 gen: lipoprotein reseptör-ilişkili protein 4 (LRP4), LRP5, tümör nekrozis faktör süperailisi-11 (TNFSF11) veya reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL), TNFRSF11A (=RANK), TNFRSF11B (=OPG), secreted fosfoprotein-1 (SPP1) (OPN=osteopontin), integrin alfa-1 (ITGA1), SOST gen (gen ürünü sklerostin) ve östrojen reseptör-1 (ESR1) dir (86).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda RANK- RANKL- OPG sisteminin kemik remodelinginde önemli bir rol oynadığı ortaya konmuştur. RANK geni exon 1' de aktive edici mutasyon varlığının RANK- ilişkili nuklear factor kappa B (NF-κB) sinyalinde, osteoklast formasyonunda ve osteoklastik aktivite artışında etkili olduğu rapor edilmiştir (87).

RANK gen polimorfizmi ile KMD ilişkisi birçok çalışmada araştırılmış ve cinsiyet, etnik köken ve kemik bölge değişikliklerine bağlı farklı sonuçlar raporlanmıştı (88).

Osteoporoz, romatoid artrit, kanser metastazları gibi kemik ilişkili hastalıklar dünya çapında milyonlarca insanı etkilemektedir. RANKL ile RANK' in keşfi ve osteoklastogenezis ve osteoklast aktivasyonundaki major rolleri in vivo çalışmalarla kanıtlandıktan sonra kemik araştırmaları ve ilaç geliştirme açısından yeni bir yol açılmıştır. Artritlerdeki kemik kaybını önlemek için IL-1 ve TNF α potansiyel tedavi hedefi olarak seçilse de; RANKL, aktive osteoklast indüksiyonunda IL-1 ve TNF α ' dan ve ikisinin kombinasyonundan çok daha potenttir. Bu yüzden RANKL ve RANK 'i reseptör düzeyinde kontrol etmenin sistemik veya lokal kemik kaybını önlemede önemli fayda sağlayacağı öngörülmektedir. Özellikle kemik rezorpsiyonunu azaltmak için RANKL' ı inhibe etmek rasyonel bir tedavi stratejisidir. Rekombinan OPG, -tamamen insan anti- RANKL blokan antikoru- ve RANK- Fc; RANKL 'ı in vivo şartlarda etkili şekilde bloke etmiştir. İlginç olarak fare paratiroid hormon-regülatör protein (PTHrP) ilişkili kemik rezorpsiyon modelinde OPG kullanılarak yapılan RANKL supresyonu kemik rezorpsiyonu ve hiperkalsemi üzerinde bifosfonata oranla daha iyi supresyon sağlamıştır. Dahası RANKL fonksiyonunu inhibe eden ve in vivo şartlarda yarı ömrü OPG-Fc proteinden daha yüksek olan tamamen insan anti-RANKL antikoru (Denosumab) geliştirilmiştir (89, 90).

Denosumab 2010 yılı itibariyle ABD' de postmenopozal osteoporozu olan hastalarda, solid tümörü olup kemik metastazı olan hastalarda ve 2013' te kemiğin dev hücreli tümörü olan hastalarda kullanılmaya başlanmıştır (91).

Osteoklast maturasyonunu ve aktivitesini engellemek için; kinazlar, adaptör moleküller ve transkripsiyon faktörleri gibi potansiyel başka hedefler mevcut olsa da ekstraselüler solubl faktörleri (RANKL) ve hücre yüzey reseptörlerini (RANK) hedeflemek şu anda en çok umut vadeden yollardan biridir.

Romatoid artrit eklemlerin kronik inflamasyonu ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır, kıkırdak ve kemikte yapısal hasar oluşturur. Kemik erozyonu ve kemik kaybı RA' nın çözülmemiş başlıca problemlerinden biridir. RA' nın iskelet komplikasyonları marjinal ve subkondral kemikte fokal erozyon, jukstaartiküler osteoporoz ve azalmış kemik kitlesi ile genişlemiş kemik kaybıdır. Bu derin kemik kaybının ciddi sonuçları; eklem deformiteleri, progresif fonksiyonel kısıtlılık, artmış kırık riski, hayat kalitesinde azalma ve mortalite oranlarında artıştır.

RA'da genelde görülen osteoporoz düz X-ray' de en erken görülen en önemli klinik bulgudur (92).

Hastalık boyunca osteoklastların ve monositik hücrelerin kemik kaybında anahtar rol oynadığının birçok kanıtı mevcuttur (93, 94).

TNF ailesinin 3 üye molekülü, RANK, RANK ligandı RANKL, RANK' in decoy (inhibitör etkili) reseptörü OPG osteoklast gelişimi ve aktivasyonunda major rol oynar (95, 96).

OPG geni çıkarılmış farelerin kontrolsüz kemik rezorbsiyonu ve şiddetli osteoporoz geliştirdikleri görülmüştür (97). Öte yandan RANKL çıkarılmış farelerde osteoklast sayısı azalmış, KMD artmış ve osteoporoz daha düşük oranda görülmüştür (98).

Xu et al, Çin' de romatoid artrit ilişkili osteoporoz patogenezinde, osteoprotegerin ve RANKL' in yerini araştıran bir çalışma yapmış. RA' lı hastaların serumlarında daha yüksek seviyede RANKL ve daha düşük seviyede OPG tespit edilmiş, OPG/RANKL oranı daha düşük saptanmıştır. OPG/RANKL oranı daha yüksek olan RA lı hastalarda osteoporoz daha az görülmüştür (99).

RA' da görülen osteoporozun patogenezinde; öncelikle aktive T lenfositler primer solubl form ve selüler formda RANKL eksprese ederler. RANKL osteoklast formasyonu, hayatta kalması, aktivasyonu, apoptozunun engellenmesi, osteoklast havuzunun genişlemesi ve böylelikle kemik ve eklem hasarında rol oynar (100).

RA' lı hastalardaki sinovyal fibroblastların özellikle IL- 6 stimülasyonundan sonra RANKL ürettikleri ve osteoklast formasyonunu sağladıkları bulunduğu, bu durumun da RA- ilişkili kemik erozyonunda major patojenik rol oynadığı düşünüldü (101).

Bu sonuçların da altını çizecek şekilde, osteoklast prekürsörlerinin romatoid sinovyal fibroblastlar ile ko-kültürü TGF- β aracılığıyla OPG'nin azalması ve osteoklastogenezin indüklenmesi ile sonuçlanmıştır (102).

Buna ek olarak RA'dan elde edilmiş sinovyal fibroblastlar normal eklemdaki fibroblastlara göre, proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β ve TNF α tarafından daha fazla RANKL ve OPG sentezlemeleri için indüklenirler (103).

Dahası RA' nın hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla tedavi edilmesi sinovyal dokunun RANKL ve OPG ekspresyonunu düzenler, olasılıkla kırıkta ve kemik hasarını önlemede başarılı olur. Bütünüyle RANKL OPG sisteminin fonksiyonel özellikleri bu genlerin RA patogenezinde önemli rol oynayabileceğini öne sürer (104).

Assman et al' un Almanya'da yaptığı çalışmada romatoid artrit hastalarında RANK, RANKL, OPG yi kodlayan genlerdeki varyasyonlar araştırılmıştı. Çalışmalarında 534 RA hastası ve 514 kontrol bulunuyordu. RA hastalarının %73,4' ü kadındı ve kontrol grubunun %35,8'i kadındı. Bizim çalışmamızda da RA grubunun çoğunluğu kadın (%76) ve kontrol grubunun çoğunluğu erkekti (%68, 6). Bizim çalışmamızla aynı SNP leri değerlendirmişlerdi. Assman et al' un çalışması RANK SNP rs35211496 minör allelinin RA'ya karşı koruyucu olabileceği, RANKL SNP rs2277438 minör allelinin ise RA hassasiyetini arttırabileceği yönünde sonuçlanmıştır (105).

Yine Furuya et al'un Japonya'da yaptığı çalışmada da rs 2277438 minör allele sahip olan RA hastalarının hastalık progresyonunda daha sık kemik erozyonu yaşadığı tesbit edilmiştir. Bizim çalışmamızda RA lı hastalarda hem rs35211496 hem de rs2277438 SNP sinde major allel belirgin olarak daha yüksek saptandı ancak kontrol grubu ve gut hastaları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). RA hastalarında rs2277438 genotipleri ile KMD sonuçları karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık ($p>0,05$). Bu durum çalışmalardaki bireylerin farklı etnik yapıda olması ve bizim çalışmamızda daha az kişi bulunmasından kaynaklanmış olabilir (106).

Postmenopozal Türk kadınlarda RANK geni C421T (rs 3521446) ve C575T (rs1805034) polimorfizmi ve KMD ilişkisini araştıran İşleten et al'un yaptığı çalışmada gönüllüler KMD sonuçlarına göre normal- düşük KMD olarak sınıflandırılmış ve 100 kişilik hasta, 78 kişilik kontrol grubu arasında genotip ve

allelere karşılaştırılmış ancak gruplararası anlamlı fark saptanmamıştı. Bizim çalışmamızda İşleten et al.'un çalışmasından farklı olarak osteoporoz grubu bulunmamaktaydı, gruplarımızda erkekler, premenopozal kadınlar da mevcuttu. İşleten et al.'un rs 1805034 polimorfizmiyle KMD arasında ilişki saptanmamasına karşılık olarak; biz gut hastalarında rs1805034 genotipi wild olanlarda femoral bölgede osteoporoz görülme oranını istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptadık ($p=0,020$). Bu durum bizim çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı saptanan grubun gut hastası, çoğunluğu erkek ve ileri yaşlı hastalardan oluşmasından kaynaklanmış olabilir (107).

Koh et al.'un çalışmasında 560 postmenopozal Koreli kadında RANK genindeki 25 farklı polimorfizm ile lomber ve femoral bölge KMD leri karşılaştırılmış; 2 intronik SNP nin düşük KMD ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu SNP ler; RANK geni rs12458117 ve RANK +35928 insdel C (bu çalışmada bulunan yeni SNP) dir. Rs1805034'ün KMD ile ilişkisi araştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (108).

Tu et al.'un 2014' te yayınladığı çalışmada ise yine postmenopozal 1026 Çinli kadın RANK-RANKL-OPG sisteminin 22 SNP si ve KMD ilişkisi açısından araştırılmış; rs 2277430, rs2324851 ve rs7239261'in femur boynu KMD si ile ilişkili olduğu bulunmuştur, rs 1805034'ün ise KMD ile ilişkisi saptanmamış (109).

Bizim çalışmamızda bu iki çalışmadan farklı olarak postmenopozal kadın hasta grubumuz yoktu. Koh et al.'un çalışmasında anlamlı bulunan 2 SNP yi çalışmadık. rs1805034 wild tip gut hastalarında femoral osteoporozdan koruyucu olduğu görüldü. Yine Tu et al.'un çalışmasında anlamlı bulunan 3 SNP den 2 tanesini (rs2324851 ve rs7239261) çalışmadık. rs 2277430 ile KMD arasında ise hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Çin'de yapılan Hsu et al.'un çalışmasında (555 hasta grubu ve 565 kontrol grubu) olguların KMD değerleri ile RANK-RANKL-OPG gen polimorfizmleri karşılaştırılmış. Hem erkek, hem premenopozal ve postmenopozal kadınlar çalışmaya dahil edilmiş. Sadece erkek hastalarda RANK geni rs1805034 ile femoral ve tüm vücut KMD si arasında ilişki saptanmış. Rs1805034 genotipi CT

(heterozigot) olan erkek hastaların KMD değerleri daha yüksek saptanmış. RANKL SNP rs2277438 genotipi mutant olan erkeklerin ise tüm vücut KMD si diğerlerine oranla daha yüksek ve femoral osteoporoz olma ihtimali daha düşük saptanmış (110).

Zupan et al'un 2009'da Slovenya'da yaptığı çalışmada ise 467'si postmenopozal kadın, 117 si ileri yaşlı erkek 584 kişiyle yaptığı çalışmada ise rs1805034 polimorfizmi ile KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (111).

Bizim alışmamızda da gut grubunda rs1805034 ile femoral bölge KMD si arasında ilişki saptadık. Rs1805034 genotipi heterozigot olan gut hastalarının femoral KMD sonuaları diğer gut hastalarına göre daha yüksek oranda normal saptandı. ($p=0,048$). Bu durumun gut hastalarının çoğunluğunun erkek olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü, erkek hastalar tek başına değerlendirildiğinde genotipi heterozigot olanların femoral KMD sonucu daha yüksek saptandı ancak istatistiksel anlamlılık kayboldu ($p>0,05$). Kontrol grubu da erkek ağırlıklı olmasına karşın rs1805034 ile femoral ve/veya lomber KMD arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Kontrol grubu erkekleri değerlendirildiğinde yine rs1805034 genotipleri ve KMD sonuaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Rs1805034 gen polimorfizmi ile cinsiyet arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. RANKL SNP rs2277438 genotiplerine bakıldığında ise toplam 170 kişiden yalnızca 5 kişinin mutant olduğu görüldü. Bu hastaların 3' kadın 2'si erkekti ve erkeklerin KMD leri normal, kadınlardan birinin KMD sonucu normal, diğer ikisinin osteopenikti. Çok az sayıda hastada mutasyon saptandığı için KMD sonuaları istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Mutasyon saptanan iki erkeğin de KMD sonucunun normal olması Hsu et al'un sonualarıyla uyumludur ancak daha fazla kişi içeren çalışma yapılması gereklidir. Yine rs2277438 gen polimorfizmi ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Romatoid artrit ve osteoporozlu hastalarda yapılan çalışmaların yanında RANK- RANKL- OPG polimorfizimleri ankilozan spondilitli ve psöriazis- psöriatik artritli hastalarda da araştırma konusu olmuştur. Assmann et al'un psöriazis ve psöriatik artritli hastalarda RANK- RANKL- OPG'nin genetik varyasyonlarını araştırdığı çalışmada bizim çalışmamızla aynı SNP ler, 45'inin psöriatik artriti olan

156 psöriazisli hastada değerlendirilmiş, bu hastalar ile kontrol grubu arasında, 7 SNP nin de ne genotip ne de allel sıklığında farklılık saptanmamıştı (112).

Qian ve arkadaşlarının Çin’de 352 ankilozan spondilitli hasta ile yaptığı çalışmada rs2277438, rs7984870 ve rs9533156 SNP leri değerlendirilmiş, rs2277438 genotipinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış. Rs2277438 ‘in G alleli (minör allel) AS’li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmış. G alleli içeren genotipler (GG ve AG) (mutant ve heterozigot) AS’li hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmış. RANKL geni rs2277438’in ankilozan spondilit duyarlılığı ilişkili olduğu yönünde değerlendirme yapılmış (113).

Şu anki bilgilerimize göre, gut hastalarında RANK- RANKL- OPG genleriyle ilişkili veya yine gut hastalarında bu genlerle KMD ilişkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır ve bizim çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olma özelliği göstermektedir. Kuşkusuz elde ettiğimiz bu veriler öncü olarak kabul edilmeli ve konuyu aydınlatmak için geniş hasta popülasyonlu kontrollü çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

Gut hastalarında RANK, RANKL, OPG gen polimorfizmleri ile bu genlerin osteoporoz ile ilişkisini araştıran bu tez çalışmasında şu sonuçlar elde edilmiştir.

- 1- RANK- RANKL- OPG genleri rs9533156, rs1054016, rs2277438, rs1805034, rs35211496, rs 2073618 ve rs3102735 polimorfizmleri açısından değerlendirildiğinde gut, romatoid artrit ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- 2- Gen polimorfizmleri allel sıklığı açısından değerlendirildiğinde gut, romatoid artrit ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
- 3- Gut hastaları, RA hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun KMD sonuçları; L1- 4 Z skor, L1- 4 T skor, femur total Z skor ve femur total T skorları karşılaştırıldı. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p> 0,05$).
- 4- KMD sonuçları normal, osteopeni ve osteoporoz olarak sınıflandığında ise kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda osteoporozun daha az sıklıkta olduğu görüldü ($p= 0,041$).
- 5- Romatoid artrit grubunda osteoporoz gut grubuna oranla daha sık görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p >0,05$).
- 6- Kadın ve erkek hastalar KMD açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p >0,05$). Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiğinde ise sadece kontrol grubunda cinsiyete bağlı farklılık mevcuttu. Kontrol grubundaki erkeklerde kadınlara oranla KMD değerleri daha yüksek saptandı ($p= 0,046$).
- 7- Rs 1805034 genotipi wild olan gut hastalarında femur bölgesinde osteoporoz diğer hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük

saptandı (p=0,020). Rs 1805034 genotipi heterozigot olan gut hastalarının femoral KMD sonuçları diğer gut hastalarına göre daha yüksek oranda normal saptandı. Gut hastalarında rs1805034 C alleli varlığının femoral osteoporozdan koruyucu olduğu görüldü.

8- RANKL geni rs 2277438 genotipi wild olan sağlıklı grupta osteoporoz diğer sağlıklı gönüllülere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı, genotipi mutant olanlarda osteoporoz daha yüksek oranda saptandı (p=0,009).

9- Kontrol grubunda femur bölgesinde osteoporoz saptanan gönüllülerde rs2277438 wild genotip istatistiksel olarak anlamlı oranda daha düşük saptandı (p<0,001). Kontrol grubunda KMD sonucunda osteoporoz saptanmayan hastalarda rs2277438 geninde mutasyon saptanmadı ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (p=0,044). Rs 2277438 geni A allel varlığının sağlıklı insanlarda osteoporozdan koruyucu olduğu görüldü.

10- Kontrol grubunda lomber bölge KMD sonucu normal olan hastalarda rs35211496 wild genotip istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (p=0,018).

KAYNAKLAR

1. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 778-799.
2. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR, Saag KG. Gout Epidemiology: Results From The UK General Practice Research Database, 1990–1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:267-272.
3. McLean L, Becker MA. The pathogenesis of gout. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al (eds). *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2008:1813-27.
4. Tierney LW, McPhee SJ, Papadakis MA: *Crystal Deposition Arthritis, Gout Arthritis*, Lange Current Medical Diagnosis & Treatment, 2002: 873-840.
5. Williamson SC, Roger DJ, Petrera P, Glockner F. Acute gout arthropathy after total knee arthroplasty: A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:126-128.
6. Xiong J, Onal M, Jilka RL, Weinstein RS, Manolagas SC, O'Brien CA. Matrix-embedded cells control osteoclast formation, *Nat Med* 2011; 17; 1235
7. Manolagas SC, Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21; 115.
8. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RL. Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57; 385
9. Manolagas SC, Rosen CJ, Mulder JE. Pathogenesis of osteoporosis. In: *UpToDate*, Basow, DS, (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA 2014.
10. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 473 (2008) 139-146
11. Yang GY, Pan TL, Xu F, Dong XH, Deng SS, Wen H (2008) Molecular genetic studies of gene identification for osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 3(2):223–267
12. Goldman L, Ausiello D: *Kristal Depo Hastalıkları, Gut ve Hiperürisemi*; İç: Ünal S, Kalyoncu U, editör. *Cecil Medicine*, 23. Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri 2011; 2069-2075.
13. Terkeltaub R. Crystal deposition diseases. In: Goldman L, Ausiello D (eds). *Cecil Medicine*. Philadelphia: Saunders El-sevier 2008;2069-78.
14. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-28.
15. Wyngaarden, J.B: *Gout and other disorders of uric acid metabolism*, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Eight edition. 1974; 642-652.
16. Poor G, Mitushava M. History, classification and epidemiology of crystal-related arthropathies. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al (eds). *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2008;1805-12.

17. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther* 2006;8(suppl 1):S1.
18. Becker MA, Scumacher HR, Greene JM. Clinical manifestations and diagnosis of gout. In: UpToDate Waltham, MA, 2008
19. Dirken-Heukensfeldt KJ, Teunissen T, van de lisdonk H, Lagro-Janssen ALM. 'Clinical features of women with gout arthritis' a systematic review. *Clin Rheumatol* 2010;29:575-82.
20. Weaver AL. Epidemiology of gout. *Cleve Clin J Med* 2008;75(suppl 5):S9-12.
21. Mikuls TR, Farrar JT, Bilker WB, Fernandes S, Schumacher HR Jr, Saag KG. Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990-1999. *Ann Rheum Dis* 2005;64:267-72.
22. Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther* 2006;8(suppl 1):S2.
23. Aldelrahman M, Rafi A, Ghacha R, Youmbissi JT, Qayyum T, Karkar A. Hyperuricemia and gout in renal transplant recipients. *Ren Fail* 2002;24:361-7.
24. Baroletti S, Bencivenga GA, Gabardi S. Treating gout in kidney transplant recipients. *Prog Transplant* 2004;14:143-7.
25. Wortmann RL, Kelley WN: Gout and Hyperuricemia. In Ruddy S, Haris ED Jr, Sledge CB (edt). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001: 1339-1376.
26. İliçin G, Süleymanlar G, Biberöğlü K, Ünal S: Kristal Artropatileri, İç: Ölmez Ü, editör. *İç Hastalıkları, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2012, Sayfa: 2610-2614*
27. Wortmann RL, Fox IH: Limited value of üric acid to creatinin ratios in estimating uric acid excretion. *Ann Intern Med* 1980; 93: 822-825.
28. McGill NW, Dieppe PA: The role of serum synovial fluid. *Am J Med Sci* 1992; 243:288-295.
29. Hochberg Marc C, Silman Alan J, Smolen Josef S, Weinblott Michael E, Weisman Michael H, *Gut Hastalığının Patogenezi, Kristal İlişkili Artropatiler, Romatoloji, 4.Baskı, Rotatıp 2011; 1820-1846.*
30. Aral O. Kristal artropatileri. İç: Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzenin F, Kays. A, Ökten A, editörler. *İç hastalıkları. İstanbul: Nobel kitabevi 2007; 2805-2816.*
31. Dalbeth N, Pool B, Gamble G, Smith T, Callon KE, McQueen FM et al. Cellular characterization of the gouty tophus: A quantitative analysis. (abstract number 1947). Presented at the American College of Rheumatology Annual Scientific Sessions, October 20, 2009.
32. Hasselbacher P, Schumacher HR. Immunoglobulin in tophi and on the surface of monosodium urate crystals. *Arthritis Rheum* 1978;21:353.

33. Stanković A, Front P, Barbara A, Mitrović DR. Tophus-derived monosodium urate monohydrate crystals are biologically much more active than synthetic counterpart. *Rheumatol Int* 1991;10:221.
34. Ghei M, Mihailescu M, Levinson D. Pathogenesis of hyperurisemia: recent advances. *Curr Rheumatol Rep* 2002; 4: 270-274.
35. Gibson T, Waterword R, Hatfield P, Robinson G, Bremner K. Hyperuricemia, gout and kidney function in New Zealand Maori men. *Br J Rheumatol* 1984; 23: 276-282.
36. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 11-18.
37. Robert L. Wortmann, William N. Kelley: Kristal kaynaklı inflamasyon, Kısım XIII, Gut ve Hiperürisemi, Kelley Romatoloji, 7. Baskı; 2007, 1402-1429.
38. Recht MP, Saragini F, Kramer J, Dalinka MK, Hurtgen K, Resnick D. Isolated or dominant lesions of the patella in gout: a report of seven patients. *Skeletal Radiol* 1994; 23: 113.
39. Hadler NM, Franck WA, Bress NM, Robinson DR. Acute polyarticular gout. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 461- 468.
40. Gutman AB. Gout. In: Beeson PB, McDermott W, editors. *Textbook of Medicine*, 12th ed. WB Saunders: Philadelphia; 1958; 595.
41. Lally EV, Zimmerman B, Ho G, Kaplan SR: Urate-mediated inflammation in nodal osteoarthritis: clinical and roentgenographic correlations. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 86-90.
42. McGill NW, Dieppe PA: The role of serum synovial fluid. *Am J Med Sci* 1992; 243:288-295.
43. Hench PS: The diagnosis of gout and gout arthritis. *J Lab Clin Med* 1936; 220: 48
44. Nakayama DA, Barthelemy C, Carrera G, Lightfoot RW Jr, Wortmann RL. Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 1984; 27(4): 468-71.
45. Nakayama DY, Barthelemy C, Carrera G, Lightfoot RW Jr, Wortmann RL. Tophaceous gout: a clinical and radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 721- 724.
46. Gümüşdis G, Doganavsargil E: Metabolik bozukluklara bağlı artropatiler, Gut İç: Gümüşdis G, Doganasavargil E, editörler. *Klinik Romatoloji*. Deniz Matbaası, İstanbul 1999; 489-94.
47. Gawoski JM, Balogh K, Landis WJ: Aortic valvular tophus: identification by x-ray diffraction of urate and calcium phosphates. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: 335-41.
48. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.

49. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of scientific advisors, Int Osteoporosis Foundation Osteoporos Int:1999; 11:192–202.
50. World Health Organization Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series/WHO843.Geneva:WHO;1994.
51. Arasıl T. Günümüzde osteoporoz. In: Kutsal YG (ed.) Osteoporoz cep kitabı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2005:1-8.
52. Carbonare LD, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. Endocrinol Invest 2004;27(1):99-105.
53. Johnell O, Hertzman P. What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report;<http://www.euro.who.int/document/e88668.pdf> accessed [20.8.2007]).
54. Melton LJ, Riggs BL, Epidemiology and classification in Hochberg MC, Silman A, Smolen JF, Weinblat ME, Weishman MH (eds.) Rheumatology Third edition, Elsevier, 2003.
55. Dinçer G, Kars EY. Osteoporozun kliniği ve risk faktörleri. Türkiye klinikleri J Orthop and Traumatol- Special topics 2008;1(3):27-31.29 ile aynı
56. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, Palermo L, Ensrud KE. Long-term risk of incident vertebral fractures. JAMA 2007; 298:2761-7.
57. Lindsay R, Cosman F: Osteoporosis. In: Harrison's Principles of internal medicine 18.th edition volume 2. 2012, 3120.
58. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, del Rio L, Setoain, Granados A: Identifying bone-mass related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: A systemic review of the literature. Osteoporosis Int 2001; 12: 811–22.
59. Becker C. Management of osteoporosis. Clinical Cornerstone 2006;8(1):19-27
60. Johnston CC. Slemenda CW. Determinants of Peak Bone Mass. Osteoporosis Int 1993;1:54-5.
61. Bonjour JP Dietary protein: an essential nutrient for bone health. J Am Coll Nutr 2005; 24:526-36.
62. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. Endocr Rev 2002; 23:90-119 .
63. Bashir A, Mak YT, Sankaralingam S, Cheung J, McGowan NW, Grigoriadis AE et al. Changes in RANKL/OPG/RANK gene expression in peripheral mononuclear cells following treatment with estrogen or raloxifene. Steroids 2005; 70:847-55.
64. Aubin JE, Bonny E Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. Osteoporos Int 2000; 11:905-13.

65. Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone* 1999; 25:255-9.
66. Takai H, Kanematsu M, Yano K, Tsuda E, Higashio K, Ikeda K et al. Transforming growth factor-beta stimulates the production of osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor by bone marrow stromal cells. *J Biol Chem* 1998; 273:27091-6.
67. Hofbauer LC, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. Osteoprotegerin production by human osteoblast lineage cells is stimulated by vitamin D, bone morphogenetic protein-2, and cytokines. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250:776-781.
68. Murakami T, Yamamoto M, Ono K, Nishikawa M, Nagata N, Motoyoshi K et al. Transforming growth factor-beta increases mRNA levels of osteoclastogenesis inhibitory factor in osteoblastic/stromal cells and inhibits the survival of murine osteoclast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 252:747-52.
69. Mezquita-Raya P, de la HM, Garcia DF Alonso G, Ruiz-Requena ME, de Dios Luna J, Escobar-Jiménez F et al. The contribution of serum osteoprotegerin to bone mass and vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16:1368-74.
70. Lacey DL, Timms E, Tan HL Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:165-76.
71. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* 2003; 111:1221-30
72. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
73. Hofbauer LC, Schoppet M, Schuller P, Viereck V, Christ M. Effects of oral contraceptives on circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand serum levels in healthy young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:214-9.
74. Locklin RM, Khosla S, Turner RT, Riggs BL. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *Journal of Cellular Biochemistry*, 89(1):180-90.
75. Luigi Sinigaglia, Massimo Varenna. Secondary osteoporosis and rheumatic disease 24, epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases
76. Xuan Zhang, *Bone* 43 (2008) s15-17 SY 1a-4. Osteoporosis in rheumatic diseases
77. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:960-966.

78. Meyers OL, Monteagudo FS. A comparison of gout in men and women. A 10-year experience. *S Afr Med J* 1986;70:721-723.
79. Souza AWS, Fernandes V, Ferrari AJL. Female gout: clinical and laboratory features. *J Rheumatol* 2005;32:2186-2188.
80. Ozturk MA, Kaya A, Senel S, Balkarli A, Çobankara V, Erhan Ç et al. Demographic and clinical features of gout patients in Turkey: a multicenter study. *Rheumatol Int* 2013;33:847-852.
81. Eisman JA. Genetics of osteoporosis, *Endocr. Rev.* 20 (6) (1999) 788-804
82. Ralstin S.H. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J. Clin. Endocr. Metab.* 87 (6) (2002) 2460-2466
83. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters GB, Ingvarsson TB et al. *N Engl J Med* 2008; 358:2355-2365 May 29, 2008
84. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennet ST, Brandi ML, Grinberg D, Karassa FB et al. (2004) Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA* 292(17):2105-2114
85. Rosen CJ, Beamer WG, Donahue LR (2001) Defining the genetics of osteoporosis: using the Mouse understand the man. *Osteoporos Int* 12(10):803-810
86. Richards JB, Kavvoura FK, Rivadeneria F, Styrkarsdottir U, Estrada K, Halldorsson BV et al. (2009) GEFOS (Genetic factors for osteoporosis) consortium. Collaborative meta-analysis : associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med* 151(8):528-537
87. Hughes AE, Ralston SH, Marken J, Bell C, MacPherson H, Wallace RG et al. (2000) Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis, *Nat Genet* 24(1):45-48
88. Yang GY, Pan TL, Xu F, Dong XH, Deng SS, Wen H (2008) Molecular genetic studies of gene identification for osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 3(2):223-267
89. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N et al. (1998) Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 139, 1329- 1337
90. Kostenuik P.J. (2005) Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr. Opin. Pharmacol.* 5, 618- 625
91. Perrone M. "FDA clears Amgen's bone-strengthening drug Prolia".(June 2, 2010) *BioScience Technology*.
92. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ (2002) Involvement of receptor activator of NFκB ligand and tumor necrosis factor-α in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 30:340-346 (PubMed: 11856640)
93. Petit AR, Ji H, von Stechow D, Müller R, Goldring SR, Choi Y, et al. TRANCE/RANKL knockout mice are protected from bone erosion in a serum transfer model of arthritis. *Am J Pathol* 2001;159:1689-99.

94. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear kappa B ligand in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:253-9
95. Leibbrandt A, Penninger JM. RANK/RANKL : regulators of immune responses and bone physiology. *Ann NY Acad Sci* 2008;1143:123-50.
96. Geusens PP, Landewe RB, Garnero P, Chen D, Dunstan CR, Lems WF, et al. The ratio of circulating osteoprotegerin to RANKL in early rheumatoid arthritis predicts later joint destructions. *Arthritis Rheum* 2006;54:1772-7
97. Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T et al (1998) Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun* 247:610-615 (PubMed: 9647741)
98. Kong YY, Yoshida H, Sarosi I, Tan HL, Timms E, Caparelli C et al (1999) OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 397:315-323 (PubMed:9950424)
99. Xu S, Wang Y, Lu J, Xu J. Osteoprotegerin and RANKL in the pathogenesis of rheumatoid arthritis- induced osteoporosis. *Rheumatol Int* (2012) 32:3397-3403
100. Romas E, Bakharevski O, Hards DK, Kartsogiannis V, Quinn JM, Ryan PF et al. Expression of osteoclast differentiation factor at sites of bone erosion in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:821-6
101. Wu Y, Liu J, Feng X, Yang P, Xu X, Hsu HC, et al. Synovial fibroblasts promote osteoclast formation by RANKL in a novel model of spontaneous erosive arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:3257-68
102. Hase H, Kanno Y, Kojima H, Sakurai D, Kobata T. Coculture of osteoclast precursors with rheumatoid synovial fibroblasts induces osteoclastogenesis via transforming growth factor beta-mediated down-regulation of osteoprotegerin
103. Turyogi-Csapo M, Kis-Toth K, Radacs M, Farcas B, Jacobs JJ, Finnegan A, et al. Cytokine-controlled RANKL and OPG expression by human and Mouse synovial fibroblasts: fibroblast-mediated pathologic bone resorption. *Arthritis Rheum* 2008;58:2397-408.
104. Haynes D, Crotti T, Weedon H, Slavotinek J, Au V, Coleman M, et al. Modulation of RANKL and OPG expression in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis in response to disease-modifying antirheumatic drug treatment and correlation with radiologic outcome. *Arthritis Rheum* 2008;59:911-20
105. Assmann G, Koenig J, Pfreundschuh M, Epplen JT, Kekow J, Roemer K, Wiczorek S Genetic variations in genes encoding RANK, RANKL and OPG in Rheumatoid Arthritis: A case-control study. *J Rheumatol* 2010;37:900-904
106. Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, Higami K, Nanke Y, Yago T et al. Associations between HLA-DRB1, RANK, RANKL, OPG, and IL-17 genotypes and disease severity phenotypes in Japanese patients with early

- rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007 Dec;26(12):2137-41. Epub 2007 Sep 18.
107. İşleten B, Durmaz B, Durmaz B, Onay H, Özkınay F, Durmaz A et al. The association of RANK gene C421T and C575T polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal Turkish women *Arch Gynecol Obstet* DOI 10.1007/s00404-013-2831-y
 108. Koh JM, Park BL, Kim DJ, Kim GS, Cheong HS, Kim TH et al. Identification of novel RANK polymorphisms and their putative association with low BMD among postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2007 Mar;18(3):323-31. Epub 2006 Nov 18.
 109. Tu P, Duan P, Zhang RS, Xu DB, Wang Y, Wu HP et al. Polymorphisms in genes in the RANKL/RANK/OPG pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in post-menopausal women. *Osteoporos Int*. 2015 Jan;26(1):179-85. doi: 10.1007/s00198-014-2854-7. Epub 2014 Aug 20.
 110. Hsu YH, Niu T, Terwedow HA, Xu X, Feng Y, Li Z et al. Variations in genes involved in the RANKL/RANK/OPG bone remodeling pathway are associated with bone mineral density at different skeletal sites in men. *Hum Genet* 2006; 118(5):568-577.
 111. Zupan J., Bedrac SM, Mlakar SJ, Prezelj J, Marc J. Gene-gene interactions in RANK/RANKL/OPG system influence bone mineral density in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010 Jan;118 (1-2):102-6
 112. Assmann G, Pfoehler C, Simon P, Pfreundschuh M, Tilgen W, Wiczorek S. Genetic variations in the genes encoding receptor activator nuclear factor κ B (RANK), receptor activator nuclear factor κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a case-control study. *J Dermatol*. 2011 Jun;38(6):519-23. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01055.x. Epub 2010 Nov 2.
 113. Qian B, Wang X, Qui Y, Jiang J, Ji M, Feng F. Association of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) gene polymorphisms with the susceptibility to ankylosing spondylitis: a case-control study, *Journal of Orthopaedic Science (Impact Factor: 1.01)*. 01/2014; 19(2). DOI: 10.1007/s00776-013-0528-5