

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA AVASKÜLER NEKROZ OLUŞUMUNDA RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. RÜSTEM AVAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MEHMET SAYARLIOĞLU

KAHRAMANMARAŞ – 2011

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleŐtirilmesinde, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, çalışma sırasında bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan, karşılaŐtıđım problemlerin çözümünde deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanı sayın hocam Doç. Dr. Mehmet Sayarlıoğlu'na katkılarından dolayı en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca, asistanlığım süresince bilimsel katkıları nedeniyle Doç. Dr. Bülent Kantareken, Doç. Dr. Ekrem Dođan, Doç. Dr. Hayriye Sayarlıoğlu, Doç. Dr. Ali etinkaya, Doç. Dr. Mesut Özkaya, Yard. Doç. Dr Kamile Gül Hocalarıma teŐekkürü bir borç bilirim.

EŐim Zeynep ve oğullarım Mehmet Ali, Ahmet Berkay ve Abdullah Enes'e gösterdikleri özveri ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca Eđitimim süresince birlikte olduğum tüm doktor, hemŐire ve hastane çalıŐanlarına dostlukları için teŐekkürler.

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ANAHTAR SÖZCÜK	viii
İNGİLİZCE ÖZET	ix
KEYWORDS	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1.AVASKÜLER KEMİK NEKROZU (AKN)	1
2.1.1. Tanım ve tarihçe	1
2.1.2. Etiyoloji	2
2.1.2.1. Travmatik ve non travmatik	2
2.1.3. Risk faktörleri	2
2.1.3.1. Kortikosteroid tedavisi	2
2.1.3.2. Sistemik lupus eritematozis	2
2.1.3.3. Alkol kullanımı	3
2.1.3.4. Orak hücreli anemi	3
2.1.3.5. Organ transplant hastaları	3
2.1.3.6. Hiperlipidemi	3
2.1.3.7. Oklüziv vasküler hastalıklar	3
2.1.3.8. Trombofililer ve hipofibrinolizis	4
2.1.3.9. Radyasyon	4
2.1.3.10. Multifaktöriyel nedenler	4
2.1.4. Histopatoloji	4
2.1.5. Teşhis	5
2.1.6. AKN'nun doğal seyri nasıldır?	5
2.1.7. Tedavi	5
2.2. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS VE AKN	7
2.2.1. Giriş	7
2.2.2. ACR 1997 sınıflama ölçütleri	7

2.2.3. Tanı	8
2.2.4. Tedavi	8
2.2.5. SLE ve AKN birlikteliği	8
2.3. ROMATOİD ARTRİT VE AKN	10
2.3.1. Tanım ve tarihçe	10
2.3.2. Sistemik bulgular	11
2.3.3. Tedavi	11
2.3.3. Romatoid artrit ve AKN birlikteliği	11
2.4. ANKİLOZAN SPONDİLİT VE AKN	12
2.4.1. Tanım	12
2.4.2. Ankilozan spondilit ve AKN birlikteliği	13
2.5. SKLERODERMA VE AKN	12
2.5.1. Giriş	12
2.5.2. Epidemiyoloji	12
2.5.3. Klinik	13
2.5.4. Skleroderma ve AKN birlikteliği	13
2.6. BEHÇET HASTALIĞI VE AKN	13
2.6.1. Klinik bulgular	14
2.6.2. Tanı	14
2.6.3. Behçet hastalığı ve AKN birlikteliği	14
3. MATERYAL VE METOT	15
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	32
7. KAYNAKLAR	34

Tablo listesi

TABLO	SAYFA NO
Tablo I Modifiye New York kriterleri	12
Tablo II Behçet Hastalığı tanı kriterleri	14
Tablo III AKN olan ve AKN olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırması	16
Tablo IV AKN olan ve AKN olmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırması	17
Tablo V AKN olan ve AKN olmayan kontrol gruplarının KS tedavi özellikleri	18
Tablo VI AKN olan ve AKN olmayan hastaların KS dışı immünsüpresif tedavi özellikleri	18
Tablo VII AKN olan SLE'li hasta grubu ile AKN olan diğer romatizmal hastalık grubunun klinik özelliklerinin karşılaştırılması	19
Tablo VIII AKN olan ve olmayan SLE hastalarının demografik özellikleri	20
Tablo IX AKN olan ve olmayan SLE hastalarının tedavi özellikleri	20
Tablo X AKN olan ve olmayan SLE'li hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırması	21
Tablo XI AKN olan ve olmayan SLE'li hastaların tanı kriterleri açısından karşılaştırılması	22
Tablo XII AKN olan ve olmayan SLE dışı diğer romatizmal hastaların demografik özellikleri	22
Tablo XIII AKN olan ve olmayan SLE dışındaki diğer romatizmal hastalar grubunun tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	23
Tablo XIV Diğer romatizmal hastalar grubunda AKN olan ve olmayan kontrol grubunun karşılaştırılması	24
Tablo XV NIH klinik merkezinde romatolojik hastalık nedeniyle yatırılmış hastalardaki semptomatik AKN karşılaştırılmalı sıklığı	26

KISALTMALAR

KSÜ:	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
AKN:	Avasküler kemik nekrozu
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
RA:	Romatoid artrit
AS:	Ankilozan spondilit
BH:	Behçet hastalığı
SSc:	Sistemik Skleroz
BDH:	Bağ dokusu hastalığı
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
BT:	Bilgisayarlı tomografi
tPA:	Doku plazminojen aktivatoru
PAİ:	Plazminojen aktivatör inhibitör
SSS:	Santral sinir sistemi
EN:	Eritema nodozum
PİF:	Proksimal interfalengial
MKF:	Metakarpofalengial
MTF:	Metatarsofalengial
ACR:	Amerikan romatoloji derneği
APA:	Antifosfolipit antikor
OA:	Osteoartrit
RF:	Romatoid faktör
ANA:	Antinükler antikor
MTX:	Metotreksat
Anti TNF:	Anti tümör nekroz faktör
PAH:	Pulmoner arteriyal hipertansiyon
DİF:	Distal interfalengial
PİF:	Proksimal interfalengial
MMF:	Mikofenolat mofetil
KS:	Kortikosteroid
LAP:	Lenfadenopati

ÖZET

Romatolojik hastalıklarda avasküler kemik nekrozu oluşumunda risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Amaç: Avasküler kemik nekrozu (AKN) kemiğin kanlanmasıdaki yetersizlik sonucu gelişen kemik nekrozudur. Başta sistemik lupus eritematozus (SLE) olmak üzere diğer bağ dokusu hastalıklarının seyri sırasında da AKN görülebilmektedir.

Bu çalışmada romatoloji ünitesinde izlenen ve AKN'ü gelişmiş olan hastalarda AKN gelişimine etki eden risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma çok merkezli, retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Üç ayrı üniversitenin romatoloji bilim dalında izlenen ve AKN gelişmiş olan hastalar çalışmaya alındı. 45 AKN'ü olan hasta tespit edildi (23 SLE, 10 romatoid artrit (RA), 7 ankilozan spondilit (AS), 3 Behçet hastalığı (BH) ve 2 sistemik skleroz (SSc) hastası). Daha sonra her bir hastalık grubu için AKN+ hasta sayısının 2 katı sayıda olacak şekilde AKN gelişmemiş, aynı hastalık grubundan, rastgele örnekleme ile 90 kontrol grubu seçildi (46 SLE, 20 RA, 14 AS, 6 BH ve 4 SSc). Daha sonra bu iki grup demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri açısından karşılaştırıldı. Aynı karşılaştırılma SLE ve AKN+grup ile diğer romatizmal hastalığı olup AKN+ olan ve AKN- olan grup arasında da yapıldı.

Bulgular: Belirtilerin başlangıcı ile tanı yaşı arasındaki süre AKN grubunda anlamlı düzeyde daha uzundu ($28,7\pm 43,8$ ay, $14,7\pm 25$ ay, $P=0.02$) ve daha uzun süre takip edildiği saptandı ($116,1\pm 104,1$ ay, $53,4\pm 48$ ay, $P=0.00$). Kütanöz vaskülit, periferik nöropati, livedo retikülaris ve renal hastalık AKN grubunda yüksekti (periferik nöropati için $P=0.02$ ve diğerleri için $P=0.00$). AKN grubunun daha uzun süre KS kullandığı ($102,4\pm 82$ ay ve $51,7\pm 48$ ay, $P=0.00$), kümülatif KS dozunun anlamlı yüksek olduğu ($19,6\pm 15,1$ gr ve $6,5\pm 6,4$ gr, $P=0.00$), 1 ayda ve 4 ayda alınan en yüksek total KS dozunun AKN olan grupta anlamlı yüksek olduğu saptandı (sırası ile $1,0\pm 0,8$ gr ve $0,5\pm 0,4$ gr, $P=0.00$ ile $2,1\pm 1,8$ gr, $1,0\pm 1,0$ gr, $P=0.00$). Günlük ortalama alınan KS dozu AKN olan grupta $7,2\pm 4,2$ mg ve AKN olmayan grupta $4,2\pm 4$ mg saptandı ($P=0.02$). Sigara içenlerin oranı AKN olanlarda anlamlı yüksekti ($P=0.00$)

SLE+AKN olan hastalar ile diğer romatizmal hastalık+AKN olan hastalar klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında, kütanöz vaskülit, Raynaud fenomeni, antifosfolipid sendromu ve renal hastalık oranı yine SLE+AKN grubunda yüksek saptandı ($P=0.00$). Preeklampsi, düşük sayısı, başlangıçta olan hiperlipidemi, otoimmün tiroid hastalığı ve periferik nöropati SLE+AKN grubunda sınırda anlamlı yüksekti ($P=0.05$). SLE+AKN grubunda sigara içenlerin oranı yüksekti ($P=0.01$).

SLE'li hasta grubu kendi içinde AKN olan grup ve AKN olmayan kontrol grubu olarak demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında sadece takip süresi açısından anlamlı fark vardı (80,6±59,7 ay ve 51,6±56 ay, $P=0.05$). KS tedavi süresi (75,9±57,1 ay ve 49,7±55,1 ay, $P=0.01$). Kümülatif KS dozu AKN grubunda yine yüksek saptandı (20±13 gr ve 6,6±7,7 gr, $P=0.00$). 1. ve 4. aydaki en yüksek total KS dozu AKN olan grupta anlamlı yüksek izlendi (sırası ile 1,5±0,9 gr ve 0,5±0,4 gr, $P=0.00$ ile 3,3±1,9 gr ve 1±1,1 gr, $P=0.00$). Ortalama günlük KS dozu AKN grubunda yüksek saptandı (8,8±4 mg ve 5,5±5,2mg, $P=0.009$). SLE+AKN grubundaki erkek sayısı kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti ($P=0.05$). Periferik nöropati ve livedo retikularis, SLE+AKN olan grupta daha yüksek oranda saptandı (sırası ile %22 ve %4, $P=0.01$ ile %30 ve %4, $P=0.05$). Sigara içen hasta sayısı AKN olan grupta yüksek tespit edildi (%26 ve %7, $P=0.03$). Hematolojik tutulum AKN grubunda anlamlı yüksekti (%65 ve %39, $P=0.01$).

SLE dışı diğer romatizmal hastalık grubu AKN'u olan ve olmayan gruplar olarak karşılaştırıldığında hastalık başlangıcı ile tanı yaşı arasındaki süre AKN olan grupta daha uzun olarak saptandı (41±57,1 ay ve 19,7±31 ay, $P=0.05$) ve daha uzun süre takip edildiği gözlemlendi (153,4±127 ay ve 55,4±40 ay, $P=0.002$). AKN grubunda KS tedavi süresi ve kümülatif KS dozu daha yüksekti (sırası ile 130,1±95,2 ay ve 53,6±39,4 ay, $P=0.01$ ile 19,5±17,3 ay, 6,4±4,9 ay, $P=0.02$). Günlük ortalama KS dozu da AKN grubunda daha yüksekti (5,5±3,6 mg ve 4,1±2 mg, $P=0.04$). AKN grubunda erkek cinsiyet oranı yüksek olarak saptandı (%32 ve %25, $P=0.00$). Renal hastalık AKN grubunda daha yüksekti (%27 ve %2, $P=0.004$). AKN olan hastalarda en sık tutulum yeri kalça eklemi idi (%75) ve hastaların %100'ü bilateral etkilenmişti. Anemi AKN olan grupta anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırası ile %55 ve %25, $P=0.02$).

Sonuç: KS tedavi süresi, kümülatif KS dozu, ortalama günlük alınan KS dozu, 1. ve 4. ayda alınan KS dozu SLE ve diğer romatizmal hastalarda AKN olan grupta daha yüksekti. Tüm çalışma gruplarında erkek cinsiyette AKN daha fazla idi. Sadece SLE grubunda AKN gençlerde fazla idi. AKN +SLE'li hastalarda Raynaud fenomeni, livedo retikularis, kutanöz vaskülit, renal hastalık, hiperlipidemi, preeklampsi, düşük otoimmün tiroid hastalığı, sjögren , periferik nöropati, antifosfolipit sendromu ve sigara içiciliği daha yüksek oranda idi. SLE hastalarında hematolojik tutulum olanlar ile RA hastalarından ulnar deviasyon olanlarda AKN fazla idi. AKN en sık iki taraflı kalça eklemine etkilemekte idi.

Anahtar Sözcükler: Avasküler kemik nekrozu, romatolojik hastalık, risk faktörleri

ABSTRACT

Risc factors for avascular bone necrosis in patients with rheumatologic diaeses

Objective: Avascular necrosis (AVN) of bone has been related to decreased blood flow to the bone. AVN of bone is common in patients with SLE and is often in patients with rheumatic diseases. The objective was to investigate the predictive factors for AVN of bone in patients with rheumatic diseases.

Material and methods: The records of 135 patients from three centers were reviewed retrospectively. Forty five patients with AVN of bone were identified (23 SLE, 10 rheumatoid arthritis (RA), 7 ankylosing spondylitis, and 3 Behcet's disease, 2 systemic sclerosis (SSc) patients). 90 patients were taken as a control group. These patients did not have clinically apperant AVN of bone (46 with SLE, 20 RA, 14 AS, 6 BH and 4 SSc). The demographic, clinical, laboratory and management characteristics of these two groups of patients were recorded according to predefined protocol and compared.

Results: The comparision between patients with AVN of bone and without AVN of bone; in patients with AVN of bone group the time between onset of symptoms and age at diagnosis and follow up period were longer (28.7 ± 43.8 months versus 14.7 ± 25 months, $P=0.02$; 116.1 ± 104.1 months versus 53.4 ± 48 months, $P=0.00$). Cutaneous vasculitis, peripheral neuropaty, renal diseases and livedoreticularis were higher in patients with AVN of bone group ($P=0.00$). Time of using corticosteroid in threatment was longer in patients with AVN of bone (102.4 ± 82 months versus 51.7 ± 48 months $P=0.00$). Cumulative steroid doses were higher in patients with AVN of bone (19.6 ± 15.1 gr versus 6.5 ± 6.4 gr, $P=0.00$). Total doses of steroid from begining until first month and fourth month were highest in patients with AVN of bone (1.0 ± 0.8 gr versus 0.5 ± 0.4 gr, $P=0.00$ and 2.1 ± 1.8 gr versus 1.0 ± 1.0 gr, $P=0.00$). Avarage steroid which is taken in a day was higher in patients with AVN of bone (7.2 ± 4.2 mg versus 4.2 ± 4 mg, $P=0.02$).

The comparision patients with AVN of bone in SLE group and patients with AVN of bone in other rheumatic disease because of clinical features; patients who had cutaneous vasculitis, Raynaud's phenomen, antiphospholipid syndrome and renal disease are higher in patients with AVN in SLE ($P=0.00$). Patients who had preeclampsia, abortus, hyperlipidemia at the begining, autoimmune thyroid disease and pheripheral neuropaty were also higher patients with AVN in SLE ($P=0.01$)

In SLE group, the comparision between patients with AVN of bone and without AVN of bone; in patients with AVN of bone group follow up period were longer ($80,6\pm 59,7$ months

versus $51,6 \pm 56$ months, $P=0.05$). Time of using corticosteroid in treatment was longer in patients with SLE+AVN of bone ($75,9 \pm 57,1$ months versus $49,7 \pm 55,1$ months, $P=0.01$). Cumulative steroid doses were higher in patients with SLE+AVN of bone (20 ± 13 gr versus $6,6 \pm 7,7$ gr, $P=0.00$). Total doses of steroid from beginning until first month and fourth month were highest in patients with SLE+AVN of bone ($1,5 \pm 0,9$ gr versus $0,5 \pm 0,4$ gr, $P=0.00$ and $3,3 \pm 1,9$ gr versus $1 \pm 1,1$ gr, $P=0.00$). Average steroid which is taken in a day was higher in patients with SLE+AVN of bone ($8,8 \pm 4$ mg versus $5,5 \pm 5,2$ mg, $P=0.009$). Peripheral neuropathy and livedoreticularis were higher in patients with SLE+AVN of bone group ($P=0.01$ and $P=0.05$). The comparison because of diagnostic criteria in SLE; patients who had hematologic problems are significantly higher in patients with AVN ($P=0.01$).

The comparison patients with AVN in other rheumatic disease group and without AVN in other rheumatic diseases group because of demographic characteristic; the mean age was higher in patients with AVN. Males were higher in patients with AVN group. Patients with anemia and ulnar deviation were higher in patients with AVN ($P=0.02$ and $P=0.04$ respectively)

Conclusion: Time of using corticosteroid in treatment, cumulative steroid doses, average steroid which is taken in a day, total doses of steroid from beginning until first month and fourth month were found associated AVN of bone in SLE and other rheumatic diseases. Smoking was risk factors for AVN of bone in SLE and other rheumatic diseases. Renal disease was risk factor for AVN in all study group. In all patients group AVN of bone was bilateral and most of patients had been operated.

Key words: Avascular necrosis of bone, rheumatologic diseases, risk factors

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Lupus Eritematosusda (SLE) hastalarında yaşam süresinin uzaması ile birlikte hastalığın etkileri haricinde tedavi yan etkileri de gündeme gelmiştir. Bu yan etkiler arasında avasküler kemik nekrozu (AKN) önemli bir yer tutar (1). AKN kemiğin kanlanmasında azalma, kesinti oluşması ile kemik ve kemik iliğinin nekrozudur. Mekanizması tam bilinmemektedir. İlerleyicidir, tedavi edilmezse 3-5 yıl içinde eklem tahribatı gelişmektedir (2). Görülme sıklığı tam bilinmemektedir. Tüm total kalça replasmanlarının %10'u AKN'lu hastalar oluşturur (3). AKN, SLE'li hastalarda % 3-30 oranlarında bildirilmiştir (4). Bu oran genel toplumda bildirilen AKN oranından daha yüksektir.

Kortikosteroid (KS) kullanımı ve aşırı alkol alımı AKN'lu vakaların %90'ından fazlasından sorumludur (2). Uzun süre yüksek doz KS kullananlarda AKN riski artmaktadır. Kısa dönem kullananlarda, pulse tedavilerde ve eklem içi enjeksiyonlarda risk daha azdır. Nadiren KS kullanımı olmadan da AKN gelişebilmektedir. Başlangıç KS dozu, tedavi süresi ve/veya kümülatif dozdan daha önemli gözükmemektedir (5). KS dışında SLE'li hastalarda birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlar arasında vaskülit, koagülopati, antifosfolipid sendrom, Raynaud fenomeni ve dislipidemi sayılabilir (6). AKN ile ilgili birçok çalışma olmasına rağmen yine de AKN nedeni, tuttuğu yer, çeşitli klinik, laboratuvar ve tedavi parametreleri ile ilişkisi halen tartışma konusudur.

Romatizmal hastalıklarda görülen AKN ile ilişkili çalışmaların hemen hepsi SLE ile ilişkilidir. Oysa SLE'de AKN gelişimi için tanımlanmış risk faktörlerinin çoğu diğer romatizmal hastalıklar için de mevcuttur. Diğer romatizmal hastalıklarda AKN'nun prevalansı, risk faktörleri ve AKN gelişimine tedavinin katkısı ile ilgili veriler son derece sınırlıdır.

Bu nedenle biz de bu çalışmada SLE, Romatoid artrit (RA), Ankilozan spondilit, sistemik skleroz (SSc) ve Behçet hastalarında AKN gelişimine etki eden klinik risk faktörlerini ve tedavi özelliklerini, ilişkili olan laboratuvar parametrelerini saptamayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. AVASKÜLER KEMİK NEKROZU (AKN)

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Kemiğin osteonekrozu veya avasküler kemik nekrozu olarak 1874'te ilk kez Edinburg'dan James Russel (7) tarafından tarif edilmiştir. Travma sonrası femur başında bir yan etki olarak izlenen majör deformite Cruveillier tarafından yayınlanmıştır. 1930 yılında Phemister (8) femur başı avasküler nekrozunun etyolojisi, patogenezi ve tedavisi konusunda ilk bilgilerimizin oluşmasını sağlamıştır. AKN besleyici damarlardan kemiğe yeterli kan gelmemesi nedeniyle ortaya çıkan kemik nekrozudur. Çoğu kez irreversibl bir olaydır. Damar bozukluğu olduğundan iskemik ya da avasküler, septik olmadığından aseptik nekroz olarak da adlandırılır. En sık femur başı, el bileği, skafoid kemik ve ayakta talus etkilenmektedir (9). Erken tanıda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en hassas yöntemdir. Klinik veya direkt radyolojik bulgu olmaksızın MRG'de patoloji tespit edilebilir. Direkt grafilerde radyolojik tanı ancak geç evrelerde mümkün olabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve sintigrafi ise daha çok hastalığın evrelendirilmesinde kullanılmaktadır (10). Ağrı en sık karşılaşılan semptomdur. Fizik muayenede sıklıkla tutulan eklemde hareketlerin kısıtlı olduğu, buna bazen lokal hassasiyetin de eşlik ettiği görülür. Zamanla osteoartrit (OA) benzeri ağrılı değişiklikler gelişir, eklem aralığı daralır ve yer yer subkondral kistler, osteosklerotik ve osteoporotik alanlar dikkat çeker (11).

2.1.2. Etiyoloji

AKN nedenlerini

1. Kronik kortikosteroid (KS) kullanımı
2. Orak hücreli anemi (AKN sıklığı = 4 – 20 %)
3. Kronik alkol kullanımı (> 400 ml / hafta)
4. Gaucher hastalığı (kemik iliği infiltrasyonu ve ödem)
5. Nitrojen narkozu
6. Radyasyon (direk etki)
7. Kemoterapi (direk etki)
8. Kollajen vasküler hastalıklar

9. Pankreatit
10. Gebelik,
11. Malignite
12. Vurgun hastalığı
13. Idiopatik (12).

2.1.3. Risk faktörleri

2.1.3.1. Kortikosteroid Tedavisi:

Pemfigus vulgaris, eritema multiforme, purpura, sarkoidoz, egzema gibi hastalıkların tedavisi için KS tedavisi uygulanması AKN`na neden olur. Günlük 20 mg`dan az prednizon alan olgularda AKN gelişme riskinin düşük olduğu buna karşılık 40 mg/gün`den fazla prednizon alan hastalarda ise %90'lara varan AKN gelişimi gösterilmiştir. Hastalık gelişiminde başlangıçta verilen KS dozunun tedavi boyunca verilen toplam KS miktarından daha önemli olduğu sanılmaktadır (13). Ayrıca eklem içi uygulanan KS'in de Charcot artropatisi ve sonrasında AKN için predispozan olduğu düşünülmektedir (13).

2.1.3.2. Sistemik Lupus Eritematozis

Sistemik lupus eritematozuslu (SLE) hastalarda AKN ilk kez 1960`da Cozen ve Dubois (14) tarafından tanımlanmıştır. Hem hastalığın kendisi hem eşlik eden vaskülit gibi durumlar hem de tedavisinde kullanılan steroidler AKN gelişmesine neden olur. Tedavide kullanılan KS dozu ile AKN gelişme insidansı arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır. SLE`lu 228 hastada yapılan ve ortalama takip süresi 31 ay olan bir çalışmada hastalarda %9 oranında AKN saptanmıştır. Bununla birlikte takip süresinin 10-15 yıla çıkarılmasıyla hastalık görülme insidansının %30'lara yükseleceği tahmin edilmektedir. 32 KS kullanmayan SLE hastalarında da AKN saptanmış bunun nedeni olarak da hastalığın neden olduğu vaskülit ve antifosfolipit antikor (APA) gösterilmiştir (13).

2.1.3.3. Alkol Kullanımı

Alınan alkol miktarı ve toplam alkol alınan süre ile AKN gelişimi arasında korelasyon bulunmaktadır. Alkol ile ilişkili AKN bulunan 164 hastada yapılan çalışmada ortalama alkol alım süreleri 9,5 yıl olarak bulunmuştur. Ayrıca haftalık 400 mg`dan fazla mutlak etanol alımının AKN gelişimine neden olduğu saptanmıştır. Aşırı alkol alımı yağ embolisi, venöz staz ve artmış kortizol seviyelerine neden olarak AKN oluşturur. Karaciğer hastalığı bulunan alkoliklerde gelişen yağ embolilerinin femur ve tibia gibi uzun kemiklerin metafizlerinde birikerek AKN neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sigaranın da AKN gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir (2).

2.1.3.4. Orak Hücreli Anemi

Oksijen basıncındaki düşmeye bağlı olarak gelişen eritrositlerdeki oraklaşma, femur başı epifizi gibi kollateral sirkülasyonun kısıtlı olduğu bölgelerde AKN neden olur. Hemoglobin C hastalığı ve talasemi de AKN`a neden olan hematolojik hastalıklardandır (15).

2.1.3.5. Organ Transplant Hastaları

Organ transplant hastaları arasında AKN görülme insidansı oldukça yüksektir. Özellikle allojenik kemik iliği nakli AKN gelişimini tetiklemektedir. Böbrek ve KC naklinden sonra siklosporin ve KS kullanımı AKN gelişimine neden olmaktadır. Günlük steroid dozlarının azaltılması ile transplant hastalarında AKN gelişimi azalmaktadır (16).

2.1.3.6. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi ve intravasküler lipit depozitleri, KS tedavisi gören ve alkol bağımlılığı bulunanlarda sık olarak görülür. Hiperlipidemini; lipid embolisi ve/veya koagülasyon artışı ile trombüs oluşumu ve vasküler geçirgenliğin artmasına neden olduğu bunun sonucunda da intraosseöz arteriel ve venöz tıkanıklıklara sebep olduğu bilinmektedir (17).

2.1.3.7. Okluzif Vasküler Hastalıklar

Poliartiritis nodoza, ilerlemiş aterosklerozis ve subakut endokardit gibi hastalıklarda AKN görülmektedir (18).

2.1.3.8. Trombofililer ve Hipofibrinolizis

Trombofililer trombüs oluşumuna artmış yatkınlık, hipofibrinolizis ise trombüs eritme (lizis) yeteneğindeki azalma olarak tanımlanabilir. Bu iki durum kemikte venöz oklüzyon gelişimine, bunu takiben intramedüller hipertansiyona, anoksiye ve sonuç olarak da AKN`a neden olur. Aktive protein C rezistansı genetik olarak geçiş gösteren ve en sık olarak tanımlanmış trombofilik faktördür. Toplumda %3-7 olarak bulunur, venöz trombüslü hastalarda yapılan çalışmada ise %11-50 arasında pozitiflik saptanmıştır (19).

Protein C eksikliği de trombofililerden biridir. Protein C eksik olduğunda faktör Va yeterli derecede baskılanamaz ve bu da venöz trombüs oluşum riskini artırır. Protein C eksikliği olan olgularda östrojen kullanımı trombüs riskini arttırmaktadır (20). Protein S ise protein C'nin kofaktörüdür ve eksikliğinde venöz ve arteriel trombüs görülme sıklığı artmaktadır (20). Doku plazminojen aktivatör (tPA) aktivitesi fibrinolizisi uyaran, plazminojen aktivatör inhibitörü (PAİ) aktivitesi ise fibrinolizisi inhibe eden en önemli faktörlerdir. Düşük tPA aktivitesi genellikle yüksek PAİ aktivitesine eşlik eder. Bunun sonucunda da fibrinolizis uyarılamaz (19). Kalça ya da dizinde AKN bulunan 291 hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların %75'inde genetik geçişli trombofililer ve/veya hipofibrinolizis saptanmıştır (21).

2.1.3.9. Radyasyon

Radyasyon sonrası femur başlarında yapılan incelemelerde avasküler nekrozis, kemik iliğinde fibrozis ve osteosit sayılarında azalma gösterilmiştir (22).

2.1.3.10. Multifaktöriyel Nedenler

AKN etyolojisinde birden fazla etkenin birlikte rol oynadığını savunan görüşler de bulunmaktadır. Örnek olarak; koagülasyon bozukluğu bulunan bir hastada aşırı alkol alımı ya da steroid tedavisi başlayana kadar AKN görülmeyebilir. Belki de spesifik bir etiyolojik faktör farklı mekanizmalarla AKN'na yol açıyor olabilir. Örneğin; aşırı KS alımı hiperlipidemiye, hiperlipidemi yağ embolisine, o da intravasküler koagülasyona yol açabilir. Ayrıca steroidlerin yağlı kemik iliği üzerine toksik etkileri de bulunmaktadır. Diğer etiyolojik faktörlerin de tanımlanması ile predispoze olgularda AKN patogenezi daha netlik kazanacaktır (17).

2.1.4. Histopatoloji

AKN oluşumunda vasküler hasarlanmaya neden olan birçok etiyolojik faktör rol almasına karşın, patogeneizde olayların başlangıcı ve sıralaması benzerlik gösterir. AKN'un klasik görünümü hematopoetik, yağ ve kemik hücrelerinin nekrozu ile karakterizedir. Zedelenmeden sonra ilk önce kemik iliğinde köpüksü makrofajların görülmesi ile karakterize erken ve geri dönüşümlü değişiklikler başlar. Daha sonra hematopoetik ve yağ hücrelerinin nekrozu gelişir. Haftalar içinde osteositler nekroza gider. Çekilen direkt grafilerde eklem aralığında daralma gözlenir. Dejenerasyon devam ederse kemik dokusu da etkilenir ve sonucunda dejeneratif eklem hastalıklarında görülen skleroz, kist formasyonları ve marjinal osteofitler gözlenmeye başlar (17).

2.1.5. Teşhis

Hastalığın erken evrelerinde teşhis konulması femur başında meydana gelebilecek kollapsı önlemek açısından önemlidir, iyi bir anamnez ve kalçaların detaylı bir klinik muayenesi, özellikle kalça hareketlerinin iyi bir dokümantasyonu çok yol göstericidir. Fizik muayene bulgularının konvansiyonel ve MRG gibi modern görüntüleme yöntemleri ile korelasyonu erken teşhise olanak sağlar. Üzerinde durduğumuz vasküler değişikliklerin erken radyolojik bulguları kontrol grafileri ile beraber değerlendirildiğinde, erken teşhis ve sonuçta kalçanın segmenter kollapsının önlenmesi için gerekli tedavi planlaması mümkün olabilir. Evrelendirme için de kullanılan kemik sintigrafisi duyarlı bir tanı aracı olsa da spesifik değildir. Bu amaçla en yararlı tanı aracı sinyal değişiklikleri gösteren MRG görüntülemesidir. Günümüzde intraossöz basınç ölçümü, venografi, tetrasiklin floresans, termal dilüsyon, arteriografi gibi yöntemler yerini MRG yöntemine bırakmıştır. Belirlenmiş risk faktörleri

olması durumunda, MRG ve kemik sintigrafisi karşılaştırma amacı ile karşı kalçayı da içerecek şekilde olmalıdır (23, 24).

2.1.6. AKN'un Doğal Seyri Nasıldır?

AKN tanısı konduğu anda hastaların %70'inde diğer kalçada da asemptomatik AKN olduğu gösterilmiştir. Özellikle asemptomatik kalçadaki femur başının izlenmesi ile AKN gelişimindeki doğal seyir hakkında bilgi edinmek daha kolay olmaktadır. AKN'un baslangic zamanı bilinmemekle birlikte olayı başlatan etkenle karşılaştıktan sonraki altı ay içinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Hastaların % 80'inde 4 yıl içinde kollaps gelişmektedir ve kollaps oluşum süresi ile altta yatan hastalık arasında korelasyon bulunmamıştır. Nekrotik bölgenin genişliği ve yerinin, kollaps gelişimini tahmin etmede önemli olduğu bilinmektedir. Femur başının %10'undan daha küçük olan ve yük taşıma bölgesinin üçte birinden daha azını kaplayan lezyonlarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir (29).

2.1.7. Tedavi

AKN'de tedavinin amacı hastanın ağrısını gidermek ve kalça eklemine stabilitesini sağlamaktır. Artroplasti ile bu tedavi hedefleri tam olarak karşılanabilse de hastaların genç yasta olması ve yenilenme oranlarının AKN'lu kişilerde daha fazla olması nedeniyle koruyucu cerrahi yöntemler ön plana çıkmaktadır. Hatta son yıllarda AKN'un farmakolojik ve fiziksel yöntemlerle tedavisi ile ilgili başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Risk faktörlerinden korunma, tedavinin ilk basamağını oluşturmalıdır. Alkolün kötü kullanımını engellenmeli, steroid tedavisi mümkün olan en düşük dozda ve kısa süreyle yapılmalı, dalgıçların dalış kurallarına uymaları sağlanmalıdır. Kalça eklemine binen yükün baston ya da koltuk değneği kullanılarak 2-4 hafta süreyle azaltılması önerilmektedir, ancak bu yaklaşım yalnızca kollaps riskinin en az olduğu medialdeki küçük lezyonlar için etkili olmaktadır (25).

Diğer yandan, son yıllarda lipid düşürücü ilaçlar, antikoagülanlar ve bifosfonatlar gibi bazı ilaçların patogeneze yer alan mekanizmalar üzerinden etki ederek AKN gelişimini yavaşlattığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Osteoklast aktivitesini inhibe edici etkisi nedeniyle alendronatin kollapsı geciktirmede ve ağrıyı azaltmada etkili olduğu sonucuna varılmıştır (26). Lai ve ark. (27), 25 hafta süreyle haftada 70 mg alendronat verdikleri Steinberg Evre 2-3C AKN'lu hastalarda iki yıllık izlem sonunda %7 oranında kollaps bildirirken, kontrol grubunda bu oran düşük bulunmuştur.

Glueck ve ark. (28) ise prokoagülan hastalığı olan ya da KS kullanan evre 1-2 AKN'lu iki hasta grubunda düşük molekül ağırlıklı heparinin etkinliğini araştırmışlardır. Yüz sekiz

haftalık izlem sonunda steroid kullanan hastalarda, 15 kalçanın 12'si evre 3-4'e ilerlerken, diğer hasta grubunda 20 kalçadan 19'unda AKN evresinin değişmediği saptanmıştır. Bu çalışma da AKN'un farklı hastalıklarda gözlenen aynı son nokta olmasına karşın, tedavinin altta yatan mekanizmaya yönelik olması gereğini ortaya koymaktadır. Diğer yandan lipid düşürücü ilaçların da steroide bağlı AKN sıklığını azalttığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (29). Yüksek doz steroid tedavisine başlandığında lipid düşürücü ilaç kullanan 284 hastanın incelendiği bir klinik çalışmada, ortalama 7,5 yıllık izlem sonunda hastaların %1'inde AKN geliştiği bildirilmiştir (30). Bir prostasiklin analogu olan ve vazodilatör etkisi ile periferik damar hastalıkları, vaskülitler ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilioprostun kullanıldığı bir çalışmada, 12 aylık izlem sonunda kemik iliği ödemi ve erken evre AKN tanısı ile izlenen hastaların hiçbirinde kollaps gelişmediği bildirilmiştir (31).

Konservatif tedavide farmakolojik yöntemler dışında biyofiziksel yöntemlerin kullanıldığı çalışmalara da rastlanmaktadır. Bir çalışmada ekstrakorporeal şok dalga tedavisi uygulanan hastalarda cerrahi girişim yapılan hastalara göre daha az artroplasti gereksinimi olduğu bildirilmiştir (32). Pulse elektromanyetik alan tedavisi uygulanan AKN'lu hastaların ortalama 28 ay izlendiği bir başka çalışmada ise erken evrede bu tedavinin faydalı olabileceği savunulmuştur (33). Tüm bu farmakolojik ve fiziksel tedavi yaklaşımları yüz güldürücü olsa da daha fazla sayıda hasta ile yapılan uzun dönem çalışmalara gereksinim vardır.

AKN'un cerrahi tedavisinde, erken evrede femur başını koruyucu yöntemler kullanılırken ileri evrede artroplasti ilk seçenek olmaktadır. Koruyucu cerrahi yöntemlerden kor dekompresyon, büyük trokanter altından subartiküler nekrotik bölgeye ulaştırılan kanül yardımıyla intramedüller basıncın azaltılması esasına dayanır. Vaskülarize olan ya da olmayan kemik greftleri ile de etkinliğin artırılması hedeflenmektedir. Son yıllarda kemik greftlerinin kemik morfogenez protein ve mezenkimal kök hücreleri ile zenginleştirilmesi ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (34).

2.2. SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS VE AKN

2.2.1. Giriş

SLE, iyi tanımlanmış epizodik, birçok sistemi tutan, vasküler sistem ve bağ dokusunda yaygın enflamasyonla belirgin bir hastalıktır. Tanısı klinik ve laboratuvar bulguların ışığında diğer otoimmün hastalıkların dışlanması ile konulur. Tanı anında hastaların çoğunda Amerikan Romatoloji Derneğinin (ACR) lupus tanı ölçütlerinden en az dördü mevcuttur (35). SLE sıklığı etnik gruplar arasında farklılık göstermekle birlikte, genel olarak erişkin hastalarda 1,9-5,6/ 100 000 olarak bildirilmiştir (36).

2.2.2.ACR 1997 sınıflama ölçütleri

1. Yanaklarda döküntü
2. Diskoid raş
3. Işığa duyarlılık
4. Ağızda ve burunda ülserler
5. Artrit
6. Plörit, Perikardit
7. Nefrit
8. Nörolojik bulgular
9. Sitopeni
10. İmmünolojik bulgular
 - a. Anti ds-DNA
 - b. Anti Sm antikorlar
 - c. Anti kardiyolipin antikorlar
 - d. Lupus antikoagulanı ya da yanlış pozitif VDRL
11. Antinükler antikor (ANA) pozitifliği

2.2.3. Tanı

SLE tanısı klinik ve laboratuvar bulguların birlikteliği ile konulmaktadır. ACR sınıflandırma ölçütleri tanı koymak için kullanılmaktadır. Dörtten fazla ölçütü taşıyan hastalar SLE tanısı almaktadır. Bu ölçütler ilk kez 1971 yılında Cohen ve ark.'ları (37) tarafından oluşturulmuş olup, 1997 yılında yeniden düzenlenmiştir (35).

2.2.4. Tedavi

Özgül tedavi bireyselleştirilmeli ve hastalığın tutulumuna göre değişmelidir. SLE tedavisinde hastada tutulum yaygınlığına göre, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, hidrosiklorokin, KS'ler, immun süpresif ilaçlar ve diğer tedaviler kullanılmaktadır.

2.2.5. SLE ve AKN birlikteliği

AKN, SLE'da iyi bilinen ancak erken dönemde bulgu vermemesi nedeniyle genellikle geç tanı konulan bir yan etkidir. Değişik çalışmalarda bu insidans % 2,8-40 arasında bildirilmiştir. Hastaların büyük bir kısmı (bir seride %55'i) geç evrede başvurduğundan, artroplasti dışında çok az tedavi seçeneği kalmaktadır. Eklemi koruyucu tedaviye erken dönemde başlayabilmek için, AKN gelişmesine neden olan risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve radyolojik incelemelerle asemptomatik vakaların taranması gerekmektedir (38).

SLE'da AKN ilk defa 1960'da Dubois (14) tarafından bildirilmiştir. En sık etkilenen femur başı subkondral bölgesi olup, humerus başı, medial femoral kondil, bilek eklemi, el ve

ayakların küçük eklemleri de tutulabilir. Genellikle çok sayıda tutulumun birlikte gözlenmesi patogenezinde sistemik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (38).

Mont ve arkadaşlarının (2) çalışmasında 103 SLE'lu hasta klinik ve laboratuvar olarak AKN gelişimindeki risk faktörleri açısından incelenmiştir. Hastaların % 30'da AKN saptanmış olup, bu hastalarda cushingoid vücut yapısı, tromboflebit, vaskulit, sigara içimi ve preeklampsi anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. AKN patogenezinde, intraosseöz dolaşımı bozan obstruksiyonlar sorumlu tutulmaktadır. Obstruksiyonun distalindeki dokularda iskemik nekroz gelişirken, proksimalindeki dokularda intraosseöz hipertansiyon ve buna bağlı kompartman sendromu gelişmektedir (39). Steroid tedavisi SLE'da AKN gelişiminde majör risk faktörü kabul edilirken, anti fosfolipit antikor (APA) ile AKN ilişkisi yönünden literatürde farklı görüşler yer almaktadır. Steroidler bir teoriye göre kemikteki tamiri modifiye ederek, bir başka teoriye göre ise kemik iliğinde yağ dokusunda artışa neden olup, femur başındaki damarları sıkıştırarak AKN neden olmaktadır (40). Doz ve süre arttıkça risk artmakla birlikte, kısa süreli steroid alanlarda ve intraartiküler enjeksiyon yapılanlarda da görülebilmektedir (41). Antifosfolipid sendromu, kardiyolipin gibi fosfolipidlere karşı antikor bulunması ile karakterizedir ve başlıca tekrarlayan tromboz, trombositopeni, fetal kayıplar ve daha az olmak üzere hemolitik anemi, livedo retikularis, paralizi, diğer nörolojik sendromlara eşlik eder. APA trombosit ve/veya endoteliyal hücrelerin yüzey fosfolipidleri ile reaksiyona girip, trombozu önleyici ve aktive edici mekanizmalar Protein C'yi inhibe ederek tromboza neden olduğu düşünülmektedir. SLE'da antikardiyolipin (AKA) antikor prevalansı değişik serilerde %22-54 oranında bildirilmiştir. AKA'ların AKN patogenezindeki rolü tam belli olmamakla birlikte trombotik vaskülopati gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (42). Korompiliyas ve arkadaşlarının (43) çalışmasında 40 AKN hastasının 15'inde (%37,5) APA pozitif bulunmuştur. İdiopatik AKN'lu hastalarla, assosiyede nedensel faktörü olan hastalar arasında APA pozitifliği yönünden fark bulunmamıştır, (%28,5'a karşılık %39,4). APA'ların AKN'nda yüksek prevalansta görülmesi, bu antikorların trombotik potansiyeli ve AKN gelişimi arasında önemli bir ilişki olduğunu düşündürmüştür.

Houssiau ve arkadaşlarının (44) çalışmasında ise 40 lupuslu hastanın 239 eklemi ve 240 uzun kemiği MRG ile incelenerek AKN gelişimine steroid tedavisinin mi, yoksa APA'un mu neden olduğu araştırılmıştır. AKN prevalansı yüksek APA titrelili hastalarla, düşük APA titrelili hastalar arasında benzer bulunurken, steroid alan yüksek APA titrelili ve düşük APA titrelili hastalar arasında da hasta başına düşen ortalama AKN sayısında fark bulunmamıştır. SLE'lu hastalarda alt ekstremiteelerde akut AKN prevalansı %37,5 saptanmış ve çok sayıda tutulumu rağmen hastaların çoğu asemptomatik bulunmuştur. Bu çalışmada APA pozitifliği

ile AKN prevalansı arasında ilişki saptanmazken, steroid alanlarda prevalans daha yüksek ve iskemik hasar daha yaygın bulunmuştur. APA pozitifliği ile AKN arasında korelasyon bulan çalışmalarda, asemptomatik hastalar sistemik radyolojik incelemeler ile araştırılmadığı için prevalansın daha düşük bulunduğu bu nedenle bu korelasyonun şüpheli olduğu iddia edilmektedir. Buna ek olarak semptomatik hastalarda düz radyolojik incelemeler normal olsa bile, MRG yapılmadığında AKN'un gözden kaçabileceği öne sürülmektedir (44)

2.3. ROMATOİD ARTRİT VE AKN

2.3.1. Tanım ve tarihçe:

RA, birden çok eklemi aynı anda tutan, kronik seyirli, etiyolojisi bilinmeyen, inflamatuvar karakterde, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Tüm dünyada bütün ırk ve etnik gruplarda görülür (45). Değişik topluluklarda prevalansı %0,5 ile %1 arasında değişmektedir (46). Her yaşta ortaya çıkmakta ise de, 35-60 yaş grubunda daha sık rastlanır. Kadınlarda, erkeklere oranla 2 -3 kez daha fazla görülür (47). RA'in nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Etiyolojide rol oynadığı tahmin edilen faktörler; infeksiyonlar, genetik faktörler, immün sistem bozukluğu, stres, cinsiyet, travma, endokrin ve çevre faktörleridir (48).

RA tanısı esas olarak klinik bulgularla konur. ACR tarafından epidemiyolojik çalışmalar için bir grup kriter belirlenmiştir. Bunların en sonuncusu 1988'de yayınlanmış ve 1958'de yayınlanan kriterlerin yerini almıştır (49). ACR'nin RA için önerdiği gözden geçirilmiş kriterleri

1. Sabah sertliği: Maksimum düzelme öncesinde en az bir saat süren, eklemde veya eklem çevresindeki sabah sertliği

2. Üç veya daha fazla bölgede artrit: En az üç eklem alanında (sağ veya sol proksimal interfalangial(PİF), metakarpofalangial(MKF), el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, metatarsofalangial(MTF) eklemlerde aynı anda yumuşak doku şişmesi veya sıvı olması

3. El eklemlerinde artrit: El bileği, MKF veya PİF eklemlerde olmak üzere en az 3eklemde şişme

4. Simetrik artrit: Aynı eklem alanlarının bilateral tutulumu (MKF, MTF veya PİF eklemlerde bilateral tutulum varsa tam simetri şart değildir).

5. Romatoid nodüller: Kemik çıkıntılar veya ekstansör yüzeyler üzerinde ya da juksta-artiküler bölgede subkütan nodüller olması.

6. Radyografik değişiklikler: Posteroanterior el veya el bileği radyografilerinde tutulan eklemde yakın bölgede erozyonlar veya belirgin kemik değişiklikleri (tek başına olan osteoartritik değişiklikler kabul edilmez) olması.

7. Serum RF pozitifliği: Anormal düzeylerde pozitif olması (Çalışılan metod ne olursa olsun, sağlıklı bireylerin %4'ünden daha azında pozitif olmalı).

Bu kriterlerden en az dört tanesi (ilk 4 kriter için en az altı haftadır mevcut olması şartıyla) bulunuyorsa RA var demektir (50). RA'de eklem belirtileri en sık rastlanan belirtilerdir. Sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı, ağrı ve şişlik görülür. En çok tutulan eklemlerin başında MKF, PİF ve el bilekleri eklemleri gelir (%70-90 arasında). Dizler, dirsekler ve MKF eklemler de %60'ların üzerinde bir oranla olaya katılırlar. Kalça ve omuzlar, ayak bilekleri ve servikal bölgede de özellikle C1 ve C2 daha az tutulan eklemlerdir. Temporomandibuler eklem tutuluşu nisbeten az oranda görülmesine karşın, başlangıçta hastanın yanlış başvurularına sebep olabilir. Dorsal ve lomber vertebraların, sakroiliak eklemlerin ve DİF eklemleri tutulması olağan değildir (51).

2.3.2 Sistemik bulgular

Deri tutulumu (romatoid nodüller), sjögren, göz tutulumu (episklerit, sklerit),AC tutulumu (plörezi, romatoid nodüller, pnömokonyoz), kalp tutulumu (perikardit, miyokardit), böbrek tutulumu (amiloidoz, vaskülit, ilaç toksisitesi), felty sendromu (nötropeni, splenomegali ve RA), vaskülit (sıklıkla deri tutulumu) yapar.

2.3.3. Tedavi:

RA'te tedavinin amacını geleneksel olarak ağrıyı dindirmek, eklem harabiyetini ve diğer yan etkileri önlemek ve hastaların günlük yaşamlarını sürdürmeyi sağlamak şeklinde özetleyebiliriz. Bu amaçlara ulaşmada ilaç tedavisi dışında hasta eğitimi, düzenli kontroller yanında tıbbın birçok dalı arasında işbirliği şarttır.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçları nonsteroid antienflamatuar ilaçlar, kortizon, hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar olarak özetlemek mümkündür. Tedavi bu ilaçların bir arada kullanılmasından ibarettir (52).

2.3.4. RA ve AKN birlikteliği:

RA'de kalça eklemleri de seyrek olarak tutulur (47). Yapılan çalışmalarda romatizmal hastalıklar arasında SLE haricinde primer antifosfolipit sendromu, RA ve sistemik vaskülitlerle AKN birlikteliği gösterilmiştir (53). By Darrell ve arkadaşların (54) yaptığı çalışmada KS kullanan ve AKN gelişen 77 hasta arasında 6 hastanın RA hastası olduğu belirtilmiştir. Klippel ve arkadaşlarının (55) romatizmal hastalıklar arasında AKN sıklığına baktıkları çalışmada AKN ve RA %0,4 olarak saptanmıştır. Birçok kaynakta RA, AKN nedenleri arasında gösterilmekle beraber literatür taramasında RA ve AKN birlikteliğini gösteren çalışmalar sınırlı sayıdadır.

2.4. ANKİLOZAN SPONDİLİT VE AKN

2.4.1. Tanım:

AS etiolojisi bilinmeyen, spinal eklemlerde ve komşu yapılarda belirgin inflamasyon ile karakterize, omurgada progresif ve asendan kemik füzyona yol açan inflamatuvar bir hastalıktır. Periferik eklem tutulumu daha az olmasına karşın kalça ve omuz eklemleri olguların 1/3'ünde tutulur. Göz ve kalp gibi eklem dışı organlarda da inflamatuvar lezyonlar görülebilir. AS klinik, radyolojik, epidemiyolojik ve genetik özellikleri ile Spondilartropatiler grubunda yer alır (56). AS prevalansı beyaz Amerikalılarda %0,2, Kuzey Avrupa'da %1,4 olarak bildirilmiştir. AS hastalarının %90'ında HLA-B27 pozitifdir. İnsidans yılda 100.000 kişide 7,3 olarak bildirilmiştir (57). Kadın/erkek oranı (K/E) 1:3'dür (54). Kadın ve erkekte klinik tablo biraz farklı seyretmektedir. Kadınlarda periferik eklem tutulumu daha sık, spinal ankiloz daha nadirdir (50). İlk belirti sıklıkla kronik bel ağrısı ve tutukluktur, hastaların %75'i bel ağrısı ile başvurur (58).

AS tanısında günümüzde halen 1984 yılında modifiye edi-len New York kriterleri kullanılmaktadır (Tablo I).

Tablo I. Modifiye New York kriterleri

1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması
3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması
4. Bilateral Evre 2-4 sakroilit
5. Bilateral Evre 3-4 sakroilit

Kesin AS: 4. 5. Madde +1 klinik kriter

2.4.2. AS ve AKN birlikteliği

AS'de kalça ve omuz tutulumu %15 ilk belirtidir, hastalık seyri boyunca %35'e çıkar (56). Periferik eklem tutulumu olanların %86'sında kalça eklemi etkilenmiştir (59). Kalça replasmanı gerektiren hastalıklar genellikle juvenil başlangıçlıdır (60). İlk 10 yıl içinde kalça tutulumu yok ise genellikle tutulum olmaz (61). AKN ve AS birlikteliğini gösteren çalışma literatürde kısıtlı sayıda mevcuttur.

2.5. SKLERODERMA VE AKN

2.5.1. Giriş

Sistemik skleroz (SSc), deri ve iç organların yaygın fibrozu ile karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (62). Hastalığın patogenezi net olarak bilinmemekte, ancak vaskülopati ve immün aktivasyon patogeneizde önemli roller almaktadır (62). Ek olarak, SSc nadir görülen ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır (63).

2.5.2. Epidemiyoloji

SSc insidansı ve prevalansı, etnik ve bölgesel faktörlerle ilişkili olarak, önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalık en sık 30-50 yaşlarında görülmektedir ve K/E oranı 8/1'dir (64). Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin popülasyonda SSc insidansı ve prevalansı sırasıyla milyonda 19,3 ve 242 olarak bildirilmiştir (65).

2.5.3. Klinik

SSc klinik bulgularına göre, lokalize ve sistemik skleroderma olarak iki alt gruba ayrılır. Lokalize formlarda sistemik sklerodermadan farklı olarak romatoid faktör (RF), yapısal vasküler zararlanmalar (dijital ülserler, pulmoner arteriyel hipertansiyon vb.), otoimmün belirteçlerde olumluluk ve iç organ tutulumları bulunmamaktadır.

2.5.4. Tedavi

Günümüzdeki tedavi yaklaşımları SSc'nin bazı bulgularını kontrol altına alıyor olsa da SSc için uluslararası düzeyde kabul edilmiş bir tedavi protokolu bulunmamaktadır (66). SSc tedavisi, tutulan organ sistemlerine ve klinik bulguların ağırlığına göre düzenlenmelidir. Bu nedenle, tedavi planlanırken hastaların organ-sistem tutulumları açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.5.5. SSc ve AKN birlikteliği

SSc'un AKN'na yol açtığına dair literatürde sadece bildirilmiş birkaç vaka çalışması mevcuttur (74).

2.6. BEHÇET HASTALIĞI VE AKN

Behçet hastalığı (BH) tekrarlayan oral, genital ülserler ve göz bulgularının yanı sıra kas-iskelet, nörolojik ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumları ile seyreden sistemik tutulumlu bir vaskülitir. Altta yatan patoloji arter ve venleri içine alan iltihabi yanıttır. Hastalık zaman içerisinde kendi kendini sınırlasa da, körlükle sonuçlanabilen posterior üveit, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, perforasyonla sonlanan GİS tutulumu önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak ortaya çıkabilir (67). BH, en sık tarihi İpek Yolu coğrafyası boyunca yerleşim gösteren Akdeniz ve Doğu Asya kökenli etnik grupları etkiler ve genellikle 20-35 yaş arasında başlar. Türk ve İran olgularında hafif erkek üstünlüğü göze çarparken, Japonya ve Kore'de BH olgu gruplarında oran hafifçe kadınlar lehine yükselir. Çocukluk çağında nadir görülür. Hastalığın, genç erkek olgularda daha ağır seyrettiği bilinmektedir. En yüksek

hastalık insidansının ülkemizde olduğu bilinmektedir. Türkiye’den yapılan iki çalışmada prevalans 110-420/100.000 olarak bildirilmiştir. Hastalık prevalansının Japonya’da 13-20/100.000, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri’nde ise 1-2/100.000 olduğu tahmin edilmektedir (68). BH’nın etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik olarak eğilimli bireylerde infeksiyöz bir ajan tarafından tetiklenen yoğun inflamatuvar yanıtı bağlı olarak ortaya çıktığı kabul edilmektedir. BH’da aile öyküsü, genetik faktörlerin önemini vurgulayacak şekilde hastalık prevalansı yüksek toplumlarda %12’lere ulaşmaktadır (69).

2.6.1.Klinik bulgular: Oral ülserler, genital ülserler, cilt bulguları, paterji, göz tutulumu, eklem tutulumu, vasküler tutulum, nörolojik tutulum, GİS tutulumu BH’da başlıca izlenecek bulgulardır.

2.6.2.Tanı: BH’nın tanısı spesifik bir laboratuvar bulgusunun olmaması nedeniyle klinik bulgulara dayanılarak konur. 1990 yılında oluşturulmuş olan Uluslararası Çalışma Grubu sınıflandırma kriterleri tanıda yardımcıdır (70). Oral aft ile birlikte diğer bulgulardan birinin varlığında inkomplet BH’dan bahsetmek gerekir (Tablo II).

Tablo II Behçet Hastalığı tanı kriterleri

-
1. Tekrarlayan oral ülser (hastanın kendisi veya bir doktor tarafından teşhis edilen yılda en az 3 defa ortaya çıkan)
 2. Tekrarlayan genital ülser
 3. Göz lezyonu (anterior üveit, posterior üveit, yarıq lamba muayenesinde vitreusta hücre bulunması veya retinal vaskülit)
 4. Deri lezyonu (eritema nodozum, adolesan sonrası hastada ve kortikosteroid kullanmayan hastada papülopüstüler veya akne lezyonlar).
 5. Paterji reaksiyonu
-

2.6.3. BH ve AKN birlikteliği

BH ve AKN birlikteliği ile ilgili literatür çalışmasına tüm taramalara rağmen ulaşılamamakla beraber vaka çalışmaları mevcuttur. Klippel ve arkadaşlarının (55) romatizmal hastalıklar arasında AKN sıklığına baktıkları çalışmada AKN ve BH sıklığı %0,4 olarak belirtilmiştir.

3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız çok merkezli retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Bunun için Kahramanmaraş Sütcü İmam Üniversitesi (KSÜ), Gaziantep Üniversitesi ve Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniklerinde takip edilen SLE, RA, AS, SSc ve Behçet hastalarının hasta dosyaları ve poliklinik takip kayıtları retrospektif olarak tarandı ve AKN'ü gelişmiş olan hastalar saptandı. AKN olan herbir vaka için aynı hastalık grubundan rastgele örnekleme ile ikişer adet kontrol grubu seçildi. AKN'ü olan hastaların ve AKN olmayan kontrol grubunun demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri önceden hazırladığımız protokole göre kaydedildi.

Böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri, kreatinin yüksekliği, glomerülo nefrit ve görüntüleme yöntemleri ile renal parenkim hastalığı gibi bulgulardan bir veya daha fazlasının varlığı renal hastalık olarak kabul edildi.

Altta yatan diyabet, travma ve enfeksiyon bulguları olmadan hastanın el ve ayaklarında eldiven çorap tarzında uyuşma, karıncalanma ve güçsüzlük olması ve/veya elektromyografi ya da biyopsi ile ispatlanmış nöropati varlığı periferik nöropati olarak kabul edildi.

Otoimmün hepatit, otoimmün tiroid hastalığı ve otoimmün interstisyel sistit vardır demek için hasta kayıtlarında bu tanıların kesin varlığı şartı arandı. Baş ağrısı ise, nöroloji tarafından altta yatan başka neden bulunamayan kronik baş ağrısı olarak tanımlandı.

En yüksek total KS dozu (bir ayda ve dört ayda); hastaların takibi boyunca en yüksek dozda KS aldığı 1 aylık ve 4 aylık zaman dilimini ifade etmektedir. Artrit nedeniyle eklem içine yapılan GK eklem içi enjeksiyonu olarak değerlendirildi. Hiperlipidemi herhangi bir zamanda bakılan kan kolesterol ve trigliserid yüksekliği olarak kabul edildi. Sigara içiciliği için ise tütün ve tütün ürünlerini hastalığından önce ve hastalığı sırasında kullanmış veya halen kullanmakta olması şartı arandı.

Elde ettiğimiz veriler önce kendi hastalık grupları içerisinde değerlendirildi. AKN gelişiminde genel risk faktörlerini değerlendirmek için AKN gelişen tüm grup ile AKN gelişmeyen tüm grup karşılaştırıldı. SLE ile diğer romatizmal hastalıklarda AKN gelişimine etki eden bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirmek için de, SLE'li olan ve AKN gelişen grup ile SLE dışındaki AKN gelişen grup karşılaştırıldı. Ayrıca her bir grubun AKN gelişmemiş olan hastalara göre farklılığının olup olmadığı değerlendirildi. İstatistik yöntemi olarak ki-kare testi ve bağımsız t testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Üç tıp fakültesinin Romatoloji bilim dalında yapılan retrospektif taramada 45 AKN olan hasta saptandı (23 SLE, 10 RA, 7 AS, 3 BH ve 2 SSc). Ayrıca bu hastalık gruplarından olup AKN olmayan 90 hasta da kontrol grubu olarak seçildi (46 SLE, 20 RA, 14 AS, 6 BH, 4 SSc).

Tablo III'de hastaların demografik özellikleri açısından karşılaştırması yapıldı. Buna göre AKN grubunun yaş ortalaması, kontrol grubunun yaş ortalamasına göre daha yüksek saptandı ($42\pm14,9$ yıl ve $37\pm12,1$ yıl, $P=0.02$). Belirtilerin başlangıcı ile tanı yaşı arasındaki süreye baktığımızda ise AKN grubunda bu süre anlamlı düzeyde daha uzundu ($28,7\pm43,8$ ay ve $14,7\pm25$ ay, $P=0.02$). Hastaların takip süresi AKN grubunda anlamlı olarak daha uzundu ($116,1\pm104,1$ ay ve $53,4\pm48$ ay, $P=0.00$).

Tablo III. AKN olan ve AKN olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırması

	AKN+Grup n=45	AKN- Grup n=90	P
Yaş Ortalaması (yıl)	42±14,9	37±12,1	0.02
SLE/DRH	23/22	46/44	>0.05
K/E	34/11	73/17	>0.05
Semptomların başlangıç yaşı (yıl)	30,2±12,9	31,5±11,9	>0.05
Hastalık tanı yaşı (yıl)	32,6±12,9	32,5±11,9	>0.05
Semptomların başlangıcı ile tanı yaşı arasındaki süre (ay)	28.7±43,8	14.7±25	0.02
Takip süresi (ay)	116,1±104,1	53,4±48	0.00

SLE: Sistemik lupus eritematozus, DRH: Diğer romatizmal hastalıklar, K/E: kadın/erkek

Tablo IV'de AKN olan ve AKN olmayan hastaların klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Periferik nöropati AKN grubunda 6 hastada (%13) izlenirken, AKN olmayan grupta 4 hastada (%4) saptandı ($P=0.04$). Livedo retikularis AKN grubunda 13 hastada (%29), AKN olmayan grupta ise 3 hastada (%3) saptandı ($P=0.00$). AKN grubunda renal hastalık sayısı anlamlı düzeyde kontrol grubundan yüksekti ($P=0.00$). Renal hastalık dağılımına baktığımızda SLE hastaları dışında kalan diğer romatizmal hastalıklar grubunda sadece 7 adet hasta (4 RA, 1 AS, 1BH, 1SSc) vardı. Geriye kalan 31 hastanın tamamı SLE hastasıydı.

Tablo IV. AKN olan ve AKN olmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırması

	AKN+grup n=45 (%)	AKN- grup n=90 (%)	P
Raeynaud fenomeni	13 (29)	17 (19)	>0.05
Kutanöz vaskülit	11 (24)	14 (16)	>0.05
Lenfadenopati	5 (11)	4 (4)	>0.05
Derin ven trombozu	1 (2)	4 (4)	>0.05
Arteriyal tromboz	1 (2)	3 (3)	>0.05
Oİ hepatit	1 (2)	3 (3)	>0.05
Oİ interstisyel sistit	0	1 (1)	>0.05
Oİ tiroid hastalığı	3(7)	7 (8)	>0.05
Periferik nöropati	6 (13)	4(4)	0.04
Sjögren sendromu	5 (11)	8 (9)	>0.05
Livedo retikülaris	13 (29)	3 (3)	0.00
Renal hastalık	21 (46)	17 (19)	0.00
Antifosfolipid sendrom	12 (26)	16 (18)	>0.05
Baş ağrısı	13 (29)	13 (14)	>0.05
Aile hikayesi	4 (9)	6 (6)	>0.05
Ani görme kaybı	4 (9)	3 (3)	>0.05
Sigara içme öyküsü	8(18)	7(8)	0.00

Oİ: Otoimmün

Tablo V'de AKN'ü olan ve AKN'ü olmayan kontrol gruplarının KS tedavi özellikleri karşılaştırılmıştır. KS ile tedavi süresi AKN gurubunda anlamlı olarak daha uzun idi (102,4±82 ay ve 51,7±48 ay, $P=0.00$). Kümülatif steroid dozu AKN olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (19,6±15,1gr ve 6,5±6,4gr, $P=0.00$). 1 Ayda alınan en yüksek total steroid dozu AKN olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (1,0±0,8gr ve 0,5±0,4gr, $P=0.00$). 4 ayda alınan en yüksek total steroid dozu da AKN olan grupta yine anlamlı olarak daha yüksekti (2,1±1,8gr ve 1,0±1,0gr, $P=0.00$). Günlük ortalama alınan steroid dozu AKN olan grupta yüksek olarak saptandı (7,2±4,2mg ve 4,2±4mg, $P=0.02$). Her iki grup hastalık başlangıcı ve en yüksek KS dozu arasındaki süre açısından karşılaştırıldığında AKN olan grupta bu süre anlamlı olarak daha uzundu (23,8±24,7ay ve 14,6±25ay, $P=0.01$)

Eklem içi enjeksiyon açısından AKN olan ve AKN olmayan grup karşılaştırıldığında AKN olan grupta ortalama 1,4±0,8 adet enjeksiyon (%3) yapılmış iken, AKN olmayan grupta ise ortalama 1,0±0 adet enjeksiyon (%0,8) yapılmış olduğu saptandı ve anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$). Yapılan enjeksiyonların tamamı diz eklemi içine yapılmıştı. enjeksiyon yeri ile AKN bölgesi arasında anlamlı ilişki yoktu.

Tablo V AKN olan ve AKN olmayan kontrol gruplarının KS tedavi özellikleri

	AKN grup (45)	Kontrol grup (90)	P
KS Tedavi Süresi (ay)	102,4±82	51,7±48	0.00
Kümülatif KS Dozu (gr)	19,6±15,1	6.5±6,4	0.00
En Yüksek Total KS Dozu 1 Ayda (gr)	1.0±0,8	0.5±0,4	0.00
En Yüksek Total KS Dozu 4 Ayda (gr)	2,1±1,8	1,0±1,0	0.00
Günlük KS Dozu (mg)	7,2±4,2	4,8±4,0	0.02
Hastalık başlangıcı EYKS dozu arası süre	23,8±24,7 (ay)	14,6±25 (ay)	0.01
AKN Tanısı Konduğundaki KS Dozu (mg)	9,3±9,7		
AKN tanısı ile EYKS dozu arası süre (ay)	18,6±29,9		
Başlangıç ile AKN tanısı arası süre (ay)	43,0±37,4		
AKN Sonrası Takip Süresi	101,8±103,0(ay)		
Hastalık aktivitesi ile AKN arasındaki süre	22,1±25,2(ay)		
İntraartiküler İnjesiyon Adedi	1,4±0,8	1,0±0	>0.05

EYKS: En Yüksek Kortikosteroid, KS: Kortikosteroid, AKN: Avasküler kemik nekrozu

Tablo VI'de AKN olan ve AKN olmayan hastaların KS dışı immün süpresif tedavi kullanım özellikleri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo VI. AKN olan ve AKN olmayan hastalarınKS dışı immün süpresif tedavi özellikleri

	AKN+grup n=45(%)	AKN- grup n=90(%)	P
KS dışı immünsüpresif tedavi	23 (51)	53 (59)	>0.05
Siklofosamid	15 (33)	12 (13)	>0.05
Azatioprin	18 (40)	30 (33)	>0.05
Hidroksiklorokin	24 (53)	45 (50)	>0.05
metotreksat	8 (18)	14 (16)	>0.05
Salazoprin	4 (9)	14 (16)	>0.05
Leflunomid	2 (4)	2 (2)	>0.05
Mikofenolat mofetil	-	-	-
Siklosporin	0	2 (2)	>0.05
Anti TNF	2 (4)	8 (9)	>0.05

AKN: Avasküler kemik nekrozu, KS: Kortikosteroid, TNF: Tümör nekroz faktör

Tablo VII'de AKN olan SLE'li hastalar ile AKN olan diğer romatizmal hastağı olan hastalar klinik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. AKN olan SLE'li hasta sayısı 23 idi. Diğer romatizmal hastalıklar grubundan AKN olan hasta sayısı ise 22 idi. Diğer romatizmal hasta grubu içinde 10 RA, 7 AS, 3 Behçet hastası ve 2 SSc hastası vardı. AKN+diğer romatizmal hastalık grubunda AKN+SLE grubuna göre erkek cinsiyet anlamlı olacak şekilde yüksekti (%17'ye %32, $P=0.04$). Kutanoz vaskülit ve Raynaud fenomeni SLE grubunda daha yüksek saptandı (sırası ile%43 ve %5, $P=0.01$ ile %43 ve %14, $P=0.04$). Antifosfolipid sendromu ve

renal hastalık oranı yine SLE grubunda yüksek saptandı (sırası ile %39 ve %14, $P=0.00$ ile %65 ve %27, $P=0.00$). Preeklampsi ve düşük sayısı da SLE grubunda anlamlı düzeyde yüksekti (sırası ile %39 ve %5, $P=0.00$ ile %57 ve %32, $P=0.00$). Hiperlipidemi SLE grubunda diğer romatizmal hastalık grubuna göre anlamlı düzeyde yüksekti (%39 ve %23, $P=0.03$). Otoimmün tiroid hastalığı ve periferik nöropati SLE grubunda daha yüksekti (sırası ile %13 ve %0, $P=0.02$ ile %22 ve %5, $P=0.04$). SLE grubunda sigara içenlerin oranı anlamlı olarak yüksek saptandı (sırası ile %26 ve %9, $P=0.01$). Hastalar arasında alkol kullanan olmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Tablo VII. AKN olan SLE'li hasta grubu ile AKN olan diğer romatizmal hastalık grubunun klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	AKN+SLE n=23 (%)	AKN+ DRH n=22 (%)	P
Aile hastalık öyküsü	2 (9)	2 (9)	>0.05
Cinsiyet K/E	19/4 (83/17)	15/7 (68/32)	0.04
Raynaud fenomeni	10 (43)	3 (14)	0.00
Kütanöz vaskülit	10 (43)	1(5)	0.00
Lenfadenopati	4 (17)	1 (5)	>0.05
Derin ven trombozu	1 (4)	0	>0.05
Arteriyal tromboz	1(4)	0	>0.05
Oİ hepatit	1 (4)	2 (9)	>0.05
Oİ interstisyel sistit	0	0	>0.05
Oİ tiroid hastalığı	3 (13)	0	0.02
Periferik nöropati	5 (22)	1 (5)	0.04
Sjögren sendromu	3 (13)	2 (9)	>0.05
Livedo retikularis	7 (30)	6 (27)	>0.05
Antifosfolipid sendrom	9 (39)	3 (14)	0.00
Baş ağrısı	7 (30)	6(27)	>0.05
Takipte yüksek sedimantasyon	6 (26)	5 (23)	>0.05
Hipertansiyon	9 (39)	7 (32)	>0.05
Diabetes mellitus	2(9)	3 (14)	>0.05
İskemik kalp hastalığı	4 (17)	5 (23)	>0.05
Sigara içme öyküsü	6 (26)	2(9)	0.01
KC fonksiyon bozukluğu	9 (39)	7 (32)	>0.05
Renal hastalık	15 (65)	6(27)	0.00
Düşük sayısı	13 (57)	7 (32)	0.00
Preklampsi	9 (39)	1 (5)	0.00
Hiperlipidemi	9 (39)	5 (23)	0.03

Oİ: otoimmün, KC: Karaciğer, K/E: kadın/erkek, DRH: Diğer romatizmal hastalık, AKN: Avasküler kemik nekrozu

Tablo VIII'de AKN olan ve olmayan SLE'li hastaların demografik özellikler açısından karşılaştırması yapılmıştır. Buna göre iki grup arasında sadece hastalık takip süresi

açısından sınırdan anlamlı fark saptandı, AKN+ SLE hastalarının takip süreleri daha uzundu (80,6±59,7 ay ve 51,6±56 ay, $P=0.05$).

Tablo VIII. AKN olan ve olmayan SLE hastalarının demografik özellikleri

	AKN+SLE n=23	AKN-SLE n=46	P
Yaş ortalaması (yıl)	35,9±14,2	35,6±12,3	>0.05
Semtomların başlangıç yaşı (yıl)	27,8±12	30,6±11,3	>0.05
Tanı yaşı (yıl)	29,1±11,6	31,2±11,3	>0.05
Başlangıç tanı yaşı arasındaki süre (ay)	17±21,1	10±16,8	>0.05
Takip süresi (ay)	80,6±59,7	51,6±56	0.05

Tablo IX'da AKN olan ve olmayan SLE'li hastalar tedavi özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. KS tedavi süresi AKN olan grupta daha uzundu (75,9±57,1 ay ve 49,7±55,1 ay, $P=0.01$). kümülatif KS dozu AKN olan SLE'li hastalarda yüksek olarak saptandı (20±13 gr ve 6,6±7,7 gr, $P=0.00$). Hastanın 1 ve 4 ay süresince kullandığı en yüksek total KS dozu değerlendirildiğinde AKN olan grupta hem 1 ayda hem de 4 ayda kullanılan ortalama en yüksek total KS dozu anlamlı olarak daha yüksekti (sırası ile 1,5±0,9 gr ve 0,5±0,4 gr, $P=0.00$ ile 3,3±1,9 gr ve 1±1,1 gr, $P=0.00$). Ortalama günlük kullanılan KS dozu yine AKN olan SLE'li hastalarda yüksek olarak saptandı (8,8±4,3 mg ve 5,5±5,2 mg, $P=0.009$).

Tablo IX. AKN olan ve olmayan SLE hastalarının tedavi özellikleri

	AKN+SLE hastaları n=23	AKN-SLE hastaları n=46	P
KS Tedavi Süresi (ay)	75,9±57,1	49,7±55,1	0.01
Kümülatif KS Dozu (gr)	20±13	6,6±7,7	0.00
En Yüksek Total KS Dozu (1 Ayda) (gr)	1,5±0,9	0,5±0,4	0.00
En Yüksek Total KS Dozu (4 Ayda) (gr)	3,3±1,9	1±1,1	0.00
Günlük KS Dozu (mg)	8,8±4,3	5,5±5,2	0.009
Hastalık başlangıç EYKS dozu arasındaki süre (ay)	16,5±15,2	14±4,5	>0.05
AKN Tanısı Konduğundaki KS Dozu (mg)	12,2±10,5		
AKN tanısı ile EYKS dozu arasındaki süre (ay)	19,8±30,8		
Başlangıç ile AKN tanısı arasındaki Süre (ay)	36±34,2		
AKN Sonrası Takip Süresi (ay)	61±52		
Hastalık aktivitesi ile AKN arasındaki Süre (ay)	35,1±37,9		
İntraartiküler İnjektion Adedi	1	1	>0.05

EYKS: En yüksek kortikosteroid, KS: Kortikosteroid, AKN: Avasküler kemik nekrozu, SLE: Sistemik lupus eritematozus

Tablo X'da AKN olan ve olmayan SLE'li hastalar klinik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. AKN grubundaki erkek sayısı AKN olmayan kontrol grubuna göre sınırdan anlamlı olarak

yüksek saptandı (%17 ve %13, $P=0.05$). Periferik nöropati ve livedo retikularis AKN olan SLE'li hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla oranda saptandı(sırası ile %22 ve %4, $P=0.01$ ile %30 ve %4, $P=0.05$). Gruplardaki glomerulonefritli hasta sayısı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Sigara içen hasta sayısı AKN olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (%26 ve %7, $P=0.03$).

Tablo X. AKN olan ve olmayan SLE'li hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırması

	AKN+ SLE'li hastalar n=23(%)	AKN-SLE'li hastalar n=46(%)	<i>P</i>
Cinsiyet K/E	19/4 (83/17)	40/6 (87/13)	0.05
Aile hikayesi	2 (9)	2 (4)	>0.05
Raynaud fenomeni	10 (43)	10 (22)	>0.05
Alopesi	9 (39)	13 (28)	>0.05
Kutanöz vaskülit	10 (43)	14 (30)	>0.05
Lenfadenopati	4 (17)	3 (7)	>0.05
Derin ven trombozu	1 (4)	3 (7)	>0.05
Arteryal tromboz	1(4)	1 (2)	>0.05
Oİ hepatit	1 (4)	1 (2)	>0.05
Oİ interstisyel sistit	0	1 (2)	>0.05
Oİ tiroid hastalığı	3 (13)	5 (11)	>0.05
Periferik nöropati	5 (22)	2 (4)	0.01
Sjögren sendromu	3 (13)	3 (7)	>0.05
Livedo retikularis	7 (30)	2 (4)	0.05
Glomerulonefrit	15 (65)	16 (35)	>0.05
-Klas 1	5 (22)	4 (9)	
-Klas 2	2 (9)	2 (4)	
-Klas 3	3 (13)	1 (2)	
-Klas 4	4 (17)	3 (7)	
-Klas 5	0	5 (11)	
-Klas 6	1 (4)	1 (2)	
Antifosfolipid sendromu	9(39)	7 (15)	>0.05
Baş ağrısı	7 (30)	4 (9)	>0.05
Ani görme kaybı	0	2 (4)	>0.05
Yüksek sedimantasyon	0	4 (9)	>0.05
Hipertansiyon	9 (39)	11 (24)	>0.05
Diabetes mellitus	2 (9)	2 (4)	>0.05
İskemik kalp hastalığı	4 (17)	7(15)	>0.05
Sigara	6 (26)	3 (7)	0.03
KC fonksiyon bozukluğu	9 (39)	13 (28)	>0.05
Başlangıçta pulse KS tedavisi	6 (26)	11 (24)	>0.05

Oİ: Otoimmün, KS: Kortikosteroid, K/E:Kadın/erkek, AKN: Avasküler kemik nekrozu, SLE:

Sistemik lupus eritematozus

Tablo XI'de AKN olan ve olmayan SLE'li hastalar SLE tanı kriterleri açısından karşılaştırılmıştır. Hematolojik tutulum AKN olan hastalarda anlamlı olarak yüksekti (%65 ve %39, $P=0.01$).

Tablo XI. AKN olan ve olmayan SLE'li hastaların tanı kriterleri açısından karşılaştırılması

	AKN+SLE n=23 (%)	hastaları	AKN-SLE hastaları n=46 (%)	P
Malar döküntü	9 (39)		21 (46)	>0.05
Diskoid döküntü	4 (17)		11 (24)	>0.05
Fotosensivite	18 (78)		37 (80)	>0.05
Oral ülser	18 (78)		39 (85)	>0.05
Artrit	22 (96)		46 (100)	>0.05
Serozit	11 (48)		12 (26)	>0.05
Renal tutulum	10 (43)		17 (37)	>0.05
Nörolojik	2 (9)		3 (7)	>0.05
Hematolojik	15 (65)		18 (39)	0.01
İmmünolojik	18 (78)		37 (80)	>0.05
ANA pozitifliği	22 (96)		46 (100)	>0.05

ANA: Antinükleer antikor AKN:Avasküler kemik nekrozu SLE: Sistemik lupus eritematozus

Tablo XII'de AKN olan ve olmayan SLE dışındaki diğer romatizmal hastalık grubu demografik özellikler açısından karşılaştırılmıştır. Hastalık başlangıcı ile tanı yaşı arasındaki süre AKN olan grupta daha uzun olarak saptandı ($41\pm57,1$ ay ve $19,7\pm31$ ay, $P=0.05$). AKN grubunun takip süresi yine anlamlı olarak daha uzundu ($153,4\pm127$ ay ve $55,4\pm40$ ay, $P=0.002$).

Tablo XII. AKN olan ve olmayan SLE dışı diğer romatizmal hastaların demografik özellikleri

	AKN+DRH n=22	AKN-DRH n=44	P
Belirtilerin başlangıç yaşı (yıl)	$32,9\pm13,7$	$32,5\pm12,6$	>0.05
Tanı yaşı (yıl)	$36,3\pm13,6$	$34\pm12,7$	>0.05
Başlangıç tanı yaşı arasındaki süre (ay)	$41\pm57,1$	$19,7\pm31$	0.05
Takip süresi (ay)	$153,4\pm127$	$55,4\pm40$	0.002

AKN: Avasküler kemik nekrozu, SLE: Sistemik lupus eritematozus, DRH: Diğer romatizmal hastalıklar

Tablo XIII'de AKN olan ve olmayan SLE dışındaki diğer romatizmal hastalar tedavi özellikleri açısından karşılaştırıldı. AKN olan hastalarda KS tedavi süresi ve kümülatif prednizolon dozu açısından AKN olmayan gruba göre anlamlı yükseklik saptandı (sırası ile; $130,1\pm95,2$ ay ve $53,6\pm39,4$ ay, $P=0.01$ ve $19,5\pm17,3$ gr ve $6,4\pm4,9$ gr, $P=0.02$). Günlük ortalama prednizolon dozu da AKN grubunda daha yüksekti ($5,5\pm3,6$ gr ve $4,1\pm2$ gr, $P=0.04$).

Tablo XIII. AKN olan ve olmayan SLE dışındaki diğer romatizmal hastalar grubunun tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

	AKN+DRH n=22	AKN-DRH n=44	P
KS tedavi süresi (ay)	130,1±95,2	53,6±39,4	0.01
Kümülatif prednizolon dozu (gr)	19,5±17,3	6,4±4,9	0.02
En yüksek total KS dozu (1 Ayda) (gr)	0,5±0,2	0,5±0,4	>0.05
En yüksek total KS dozu (4 Ayda) (gr)	1±0,5	1±0,9	>0.05
Günlük KS dozu (mg)	5,5±3,6	4,1±2	0.04
Hastalık başlangıcı EYKS dozu arası süre(ay)	32,9±31,1	21,9±35,2	>0.05
AKN tanısı konduğundaki KS dozu (mg)	6,3±8,1		
AKN tanısı ile EYKS dozu arası süre (ay)	17,5±26,9		
Başlangıç ile AKN tanısı arası süre (ay)	50,5±39,2		
AKN sonrası takip süresi (ay)	144,3±125,2		
Hastalık aktivitesi ile AKN arasındaki süre (ay)	40,7±78,9		
İntraartiküler enjeksiyon adedi	4	1	>0.05

AKN: Avasküler kemik nekrozu, SLE: Sistemik lupus eritematozus, KS: Kortikosteroid, DRH: Diğer romatizmal hastalıklar, EYKS: En yüksek kortikosteroid dozu

Tablo XIV'de AKN olan ve olmayan SLE dışındaki diğer romatizmal hastalığı olanlar klinik özellikleri açısından karşılaştırılmıştır. AKN olan grupta erkek sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı (%32 ve %25, $P=0.00$). Renal hastalık AKN grubunda daha yüksek saptandı (%27 ve %2, $P=0.004$). Bilinen böbrek yetmezliği, hematüri, proteinüri, kreatinin yüksekliği, glomerülofritin olması ve görüntüleme yöntemleri ile renal parenkim hastalığının gösterilmesi gibi bulgulardan birinin veya daha fazlasının varlığı renal hastalık olarak kabul edildi. AKN en çok bilateral kalça tutulumu yapmıştı. 2. Sırada diz tutulumu vardı. AKN gelişen hastaların büyük çoğunluğu AKN nedeniyle cerrahi operasyon geçirmişti. Anemi ve ulnar deviasyon AKN olan grupta anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırası ile %55 ve %25, $P=0.02$ ile %36 ve %14, $P=0.04$). Ulnar deviasyon saptanan hastanın tamamı RA hastası idi.

Tablo XIV Diğer romatizmal hastalar grubunda AKN olan ve olmayan kontrol grubunun karşılaştırılması

	AKN+DRH n=22	AKN-DRH n=44	P
Cinsiyet K/E	15/7 (68/32)	33/11 (75/25)	0.00
Aile hastalık öyküsü	2(9)	4(8)	>0,05
Raynaud fenomeni	3(14)	7(16)	>0,05
Kutanöz vaskülit	1(5)	0	>0,05
Lenfadenopati	1(5)	1(2)	>0,05
Derin ven trombozu	0	1(2)	>0,05
Arteriyel tromboz	0	2(5)	>0,05
Oİ tiroid hastalığı	0	2(5)	>0,05
Periferik nöropati	1(5)	2(5)	>0,05
Sjögren sendromu	2(9)	5(11)	>0,05
Renal hastalık	6(27)	1(2)	0.004
Baş ağrısı	6(27)	9(21)	>0,05
Ani görme kaybı	0	2(5)	>0,05
Hipertansiyon	7(32)	11(25)	>0,05
Diabetes mellitus	3(14)	5(11)	>0,05
İskemik kalp hastalığı	5(25)	9(21)	>0,05
Sigara	2(9)	4(8)	>0,05
KC fonk bozukluğu	7(32)	12(27)	>0,05
Hiperlipidemi başlangıçta	5(23)	13(30)	>0,05
MRG'da tutulum kalça/diz	17/5(75/25)		
Cerrahi Müdahale yapıldı/yapılmadı	14/8		
Anemi	12(55)	11(25)	0.02
Amiloidoz	2(9)	0	>0,05
Ulnar deviasyon	8(36)	6(14)	0.04

AKN: Avasküler kemik nekrozu, SLE: Sistemik lupus eritematozus, DRH: Diğer romatizmal hastalıklar, K/E: Kadın/erkek, MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

5. TARTIŞMA

Romatizmal hastaların yaşam süresinin uzaması ile hastalık morbiditesinin yanında tedavi yan etkileri gündeme gelmiştir. Bu yan etkiler arasında AKN önemli bir yer tutmaktadır. AKN nedenli ortopedik yatışlar SLE hastalarında tüm hastane yatışlarının %10'unu oluşturmaktadır (7). Klippel ve arkadaşlarının (55) yaptığı bir çalışmada yaş, cins, başlangıç yaşı, hastalık süresi veya seçilmiş hastalık bulguları ile AKN arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmada; hastaların $\frac{3}{4}$ 'ü asemptomatik olmak üzere, gerçek AKN sıklığının %30'dan fazla olabileceği bildirilmiştir. AKN etiyojisinde birden fazla etkenin birlikte rol oynadığını savunan görüşler bulunmaktadır. Diğer etiyojik faktörlerin de tanımlanması ile etkilenmiş olgularda AKN patogenezi daha netlik kazanacaktır (17). Çeşitli romatizmal hastalıklarda AKN birçok çalışmaya konu olmuştur. Özellikle SLE ile yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. SLE, AKN risk faktörlerinden biri olarak yerini almıştır.

Klippel ve arkadaşları (55) NIH klinik merkezinde romatizmal hastalık nedeniyle takip edilen hastalar arasında semptomatik AKN oranlarını **tablo XV**'deki gibi saptamışlardır. Bu tablodan da anlaşıldığı üzere AKN değişik romatizmal hastalıklarla ilişkili bir klinik durumdur. Yine de AKN'nun nedeni, tuttuğu yer, çeşitli klinik, laboratuvar ve tedavi parametreleri ile ilişkisi halen tartışma konusudur. Yazarlar çeşitli romatizmal hastalıklar arasında AKN açısından farklar olduğunu gözlemişlerdir. Literatürü taradığımızda SLE ve AKN arasındaki ilişki ile alakalı birçok çalışmaya rastlamakla beraber, diğer romatizmal hastalıklarla ilgili oldukça kısıtlı çalışma vardır. Bunların birçoğu da olgu sunumlarıdır.

Romatizmal hastalıklar arasında yaptığımız retrospektif incelemede Klippel ve arkadaşlarının (55) yaptığı çalışmanın sonuçlarına benzer sonuçlar elde edildi. Buna göre en çok AKN hastası SLE grubunda idi. Bunu sırası ile RA, AS, BH ve SSc izlemekteydi. Buradan da anlaşılacağı üzere SLE ile AKN birlikteliği diğer romatizmal hastalıklarla kıyaslandığında daha belirgindi.

Hastalığa bağlı olarak değişkenlik gösterse de tüm nedenlere bağlı AKN için erkek/kadın oranı 8/1'dir. Bu oran SLE'li hastalarda kadınlar lehine değişmektedir. Yaş dağılımı da oldukça değişkendir ama çoğunluğu 50 yaşın altındadır (71). Tüm romatizmal

hastalıklarda yaptığımız karşılaştırmada daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olacak şekilde hem AKN olan hem de olmayan grupta kadın cinsiyetin ağırlıkta olduğu görülmektedir. Bunda SLE grubunun çalışmamızda ağırlıkta olmasının etkisi olabilir. Daha önce SLE’li hastalarda yapılan çalışmalarda AKN’nun erkeklerde daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (7). Tüm romatizmal hastalıklar AKN olan ve AKN olmayan gruplar olarak karşılaştırıldığında cinsiyet ile AKN arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($P>0.05$).

Tablo XV NIH klinik merkezinde çeşitli romatolojik hastalık nedeniyle yatırılmış hastalardaki semptomatik AKN karşılaştırılmalı sıklığı (1953-78) (55)

Hastalık	Hasta sayısı	Semptomatik AKN %
SLE (1962-77)	375	8.3
Wegener granülomatozu	81	3.7
Polimiyozit/dermatomyozit	94	3.2
İdiyopatik kriyoglobulinemi	43	2.3
Poliarteritis nodoza	46	2.1
JRA	137	0.7
RA	710	0.4
Behçet hastalığı	238	0.4

Skleroderma da AKN olgu bildirileri ile sınırlıdır.(74)

Epidemiyolojik çalışmalarda hastalık aile öyküsünün %10 olduğu (özellikle Perthes hastalarında) bildirilmektedir. AKN gelişiminde bazı etnik faktörler tespit edilmiştir; Japonlar’da Eskimolar’da ve Orta Avrupa toplumlarında daha fazla görülürken siyah ırkta, Avustralyalılar’da daha az görülmektedir (75). Bizim yaptığımız çalışmada aile öyküsüne baktığımızda hem vaka hem de kontrol grubunda aile öyküsü pozitif olan kişi sayısı daha fazla olmakla beraber anlamlı bir fark saptanmamıştır.

AKN olan hastaların çoğu nispeten gençtir. Pik insidans 30-40 yaşlardadır. Smith ve arkadaşlarının (76) 1976 yılında yaptıkları çalışmada hastalık tanı yaşı AKN olan grupta daha erken olarak bulunmuştur. Bizim yaptığımız çalışmada ise her iki grup arasında fark yoktu. Bu durumu SLE dışı hasta gruplarının (romatoid artrit, ankilozan spondilit) tanı yaşlarının ileri olması ile açıklayabiliriz. Nitekim SLE’li hastalarımızı kendi içinde değerlendirdiğimizde hastalık tanı yaşının AKN grubunda daha erken olduğu saptandı. Bu da göstermektedir ki diğer romatizmal hastalıklara bağlı AKN grubunda hastalık tanı yaşı daha ileridir.

Takip süreleri açısından değerlendirildiğinde AKN olan hastaların takip süreleri daha uzundu. Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak AKN olan hastaların daha uzun süre takip edildiği gösterilmiştir.

Zizic ve arkadaşlarının (42) SLE'li hastalarda yaptığı çalışmada Raynaud fenomeni olanlarda AKN gelişimi için daha düşük kortikosteroid dozu gerektiği ve Raynaud fenomeninin AKN gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda AKN olanlarda Raynaud fenomeni fazla olmakla beraber AKN ile arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının (6) SLE hastalarında yaptığı çalışmada AKN olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; lenfadenopati (LAP) ve kutanöz vaskülit AKN grubunda anlamlı olarak fazla saptanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da kutanöz vaskülit AKN grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. LAP ile anlamlı ilişki saptanmadı.

AKN'unda çeşitli koagülasyon anormallikleride bildirilmiştir. 1974'de Jones ve arkadaşları (72) tarafından intravasküler koagülasyon ve subkondral fibrin trombozunun erken patogeneze son ortak yol olduğu ortaya atılmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada ise derin ven trombozu ve arteriyel tromboz açısından bakıldığında AKN ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

KS kullanımı ve aşırı alkol alımı AKN'lu vakaların %90'ından fazlasından sorumlu bulunmuştur (2). Bizim çalışmamızda alkol kullanan olmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmamızda AKN olan ve olmayan tüm romatizmal hastalar renal hastalık yönünden karşılaştırıldığında AKN grubunda renal hastalık daha yüksek oranda saptanmıştır. Periferik nöropati de AKN grubunda anlamlı olarak daha yüksek orandaydı. Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının (6) SLE hastalarında yaptığı benzer çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde AKN grubunda periferik nöropati daha yüksek orandaydı. Fakat aynı çalışmada livedo retikularis anlamlı çıkmazken bizim yaptığımız çalışmada livedo retikularis AKN grubunda daha fazla saptandı.

AKN hem Cushing hastalığında, hem de eksojen KS kullanımı ile birlikte de görülebilmektedir. Ancak KS ile ilişki çok daha belirgindir. Kortikosteroid kullananlarda çeşitli çalışmalarda %5-40 AKN geliştiği bildirilmektedir. Toplam AKN olan hastalar arasında kortikosteroid alanların oranı %12-30 arasındadır (49). Kimi durumlarda AKN gelişiminde KS'lerin etkisini ayırt etmek güçtür. Çünkü kortikosteroid verilmesini gerektiren hastalık da AKN gelişimine katkıda bulunacak karakterde olabilir. SLE ve renal transplantasyon buna örnektir. Ancak AKN ile ilişkisi olmayan koşullarda da KS kullanımı ile AKN gelişimi bildirilmektedir (77). Tüm romatizmal hastalıklarda AKN olan ve AKN

olmayan kontrol gruplarını KS tedavi özellikleri yönünden karşılaştırdığımızda literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bulgular elde edilmiştir. Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının (6) SLE'li hastalarda yaptığı çalışmada, AKN olan hastalarda toplam KS tedavisi süresi daha uzun olarak saptanmıştır. Bu sonuç bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

1985 yılında Zizic ve arkadaşlarının (42) yaptığı bir çalışmada 28 AKN olan hastanın 24'ünde kuşingoid görünüm (%86) saptanırken, AKN olmayan 26 hastanın sadece %15'inde kuşingoid görünüm saptamıştır. Buradan yola çıkarak yazarlar AKN'lu hastalarda KS'e özel bir duyarlılık olduğunu öne sürmüşlerdir. En yüksek KS alınan ay ve onu izleyen 3. ay, 6. ay ve 12. aylardaki KS dozunun AKN'lularda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak en yüksek KS dozu AKN gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (42). Bizim çalışmamızda tüm romatizmal hastalarda AKN grubunun aldığı kümülatif steroid dozu daha yüksekti. Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının (6) çalışmasından farklı olarak çalışmamızda 1 aylık sürede alınan en yüksek steroid dozu AKN grubunda daha yüksekti. Aynı şekilde en yüksek KS dozunun alındığı 4 aylık süre değerlendirildiğinde yine AKN grubunun aldığı KS dozu anlamlı olarak daha yüksekti. Bu sonuç Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının (6) sonuçları ile uyumluydu. Günlük ortalama steroid dozu da AKN grubunda daha yüksekti.

Literatürde intraartiküler steroid injeksiyonu sonrası gelişen AKN hakkında vaka raporları mevcuttur. Kassam'ın (78) yayınladığı bir vaka raporunda tek doz kalçaya yapılan steroidin nasıl hızlı bir şekilde AKN'na yol açtığı anlatılmıştır. Ayrıca eklem içi uygulanan KS'in de Charcot artropatisi ve sonrasında AKN'na neden olduğu gösterilmiştir (20). Çalışmamızda AKN olan hastalara ortalama 5 kez eklem içi injeksiyon uygulanırken, AKN olmayan gruba 2 kez eklem içi injeksiyon uygulanmıştı. Enjeksiyonların tamamı diz bölgesine uygulanmıştı. İki grup arasında eklem içi injeksiyon sayısı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. 2 hasta AKN tanısı konulduğunda henüz hiç KS tedavisi almamıştı. Bu hastalardan biri RA hastası, diğeri SLE hastasıydı. Bu durum bize AKN oluşumunda KS haricinde başka faktörlerinde rolü olabileceğini düşündürdü.

Mok ve arkadaşlarının (79) SLE hastalarında KS dışında sitotoksik ajanlardan sadece siklofosfamid ile AKN arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (79). Benzer ilişki Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının(6) yaptığı SLE hastalarında da gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda KS dışı immünesupresif ajanlarla AKN arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının (6) SLE hastalarında yaptığı çalışmada AKN olan ve olmayan SLE'lu hastalar karşılaştırılmış ve kutanöz vaskülit AKN grubunda daha fazla oranda saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da SLE'li AKN olan hastalar ile SLE dışında diğeri romatizmal hastalığı ve AKN olan hastalar karşılaştırıldığında kutanöz vaskülit SLE+AKN

grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. Raynaud fenomeni AKN olan SLE'li hastalarda daha fazla görülmekte idi. Zizic ve arkadaşlarının (42) yaptığı çalışmada da Raynaud fenomeninin AKN gelişimi için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

1993 de Asherson grubu (43) toplam 800 SLE'lu hastanın 37'sinde (% 4,6) AKN saptamışlar ve AKN'lu hastaların 27'sinde antifosfolipid antikoları (AFA) pozitif olarak bulmuşlardır. Genel SLE popülasyonunda AFA pozitifliği oranının%30-40 olduğu için AFA antikoları varlığının AKN geliştirme eğilimini arttırabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu düşüncenin KS almamış primer AFS olan hastalarda AKN gelişimini bildiren çalışmalar ile de desteklendiğini belirtmişlerdir (43). Bizim yaptığımız SLE+AKN ve DRH+AKN olan grupların karşılaştırmasında AKN olan SLE'li grupta antifosfolipit sendromu ile anlamlı ilişki bulundu ($p=0,00$). Bu sonuç bize antifosfolipit sendromunun SLE ile birlikte AKN için bir risk faktörü olabileceğini düşündürdü.

Renal hastalık açısından AKN+SLE'li hastalar ile AKN+DRH'lığı olan hastalar karşılaştırıldığında AKN+SLE grubunda renal hastalık daha fazla oranda saptandı. AKN ile renal hastalık rasındaki ilişki SLE hastalarında yapılan çalışmalarda daha önce de gösterilmişti (6). Toplam düşük sayısı ve preeklampsi de yine bu grupta daha fazlaydı. Literatürde benzer karşılaştırmaya rastlanmadı.

1961 de Leguesne ve arkadaşları (80) tarafından hiperlipideminin AKN gelişimi açısından önemine dikkat çekildi. Çalışmamızda AKN+SLE'li grup, AKN+DRH olan grupla karşılaştırıldığında hastalık başlangıcında saptanan hiperlipidemi oranı AKN+SLE olan grupta daha fazla saptandı.

AKN+SLE olan hastalar ile AKN- SLE'li hastalar arasında yapılan karşılaştırmada iki grup arasında yaş ortalamaları, semptomların başlangıç yaşı, hastalık tanı yaşı, semptomların başlangıcı ile tanı yaşı arasındaki süre açısından anlamlı bir ilişki bulunmadı. Fakat Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının (6) bulduğu sonuçla uyumlu olacak şekilde takip süresi AKN olan grupta daha uzundu.

Mok ve arkadaşlarının (79) SLE'li hastalarla yaptığı çalışmada KS tedavi süresi AKN olan ve olmayan gruplarda anlamlı fark izlenmezken, Sayarlıoğlu ve arkadaşlarının (6) yaptığı çalışmada AKN olan SLE'li hastalar, AKN olmayan SLE'li hastalar ile karşılaştırıldığında; AKN olan grubun toplam KS tedavisi aldığı sürenin daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da AKN olan grupta KS tedavi süresi daha uzundu.

1985 yılında Zizic ve arkadaşlarının (42) yaptığı bir çalışmada 28 AKN'lu hastanın 24'ünde kuşingoid görünüm (%86) varken AKN olmayan 26 hastanın sadece %15'inde kuşingoid görünüm saptamıştır. Buradan yola çıkarak yazarlar AKN'lu hastalarda

kortikosteroid (KS??) özel bir duyarlılık olduğunu öne sürmüşlerdir. Sonuç olarak yüksek pik kortikosteroid (KS??) dozu AKN gelişiminde kritik bir faktördür (42). Bizim çalışmamızda kümülatif steroid dozu açısından arada anlamlı fark vardı. Mok ve arkadaşlarının (79) çalışmasında 4 aylık ve 1 aylık sürede alınmış olan en yüksek KS dozu AKN ile ilişkili bulunmuştu. Bizim çalışmamızda hem 1 aylık ve hem de 4 aylık en yüksek KS dozu AKN ile ilişkili bulunmuştur. Yine Mok ve arkadaşlarının (79) yaptığı çalışmaya uygun olarak çalışmamızda ortalama günlük KS dozu AKN grubunda daha yüksekti.

AKN+SLE'li hastalar ile AKN-SLE'li hastalar karşılaştırıldığında AKN+SLE grubunda erkek cinsiyet sınırda anlamlılık düzeyinde daha fazlaydı. Bu durum Sayarlıoğlu ve arkadaşların (6) daha önce lupuslu hastalarla yaptığı çalışma ile uyumluydu.

Epidemiyolojik çalışmalarda AKN için pozitif aile öyküsü %10 oranında (özellikle Perthes hastalarında) bildirilmektedir. Bazı etnik faktörler tespit edilmiştir (73). Çalışmamızda ailede romatizmal hastalık öyküsü AKN olan grupta AKN olmayan gruba göre sınırda anlamlı olacak şekilde fazla idi.

Mont ve arkadaşlarının (2) SLE'li hastalarda yaptığı çalışma ile uyumlu olarak kutanöz vaskülit, periferik nöropati ve livedo retikularis (SLE+?)AKN olan grupta daha yüksek saptandı. Glomerülonefrit ve lupus nefriti sınıflaması açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Mata ve arkadaşlarının (81) Perthes hastalığı olan kişiler üzerinde yaptığı vaka-kontrol çalışmasında sigara pasif içiciliğinin bile AKN için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Mont ve arkadaşlarının (2) 103 SLE'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada sigara içimi AKN için risk faktörü olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmada da sigara içiciliği ile AKN arasında tüm romatizmal hastalıklarla yapılan karşılaştırmada ve SLE grubunda yapılan karşılaştırmada anlamlı ilişki saptandı.

Preradyolojik, patolojik olarak kanıtlanmış ilk olgular Ficat ve Arlet (15) tarafından yayınlanmıştır. %30-70 ilk muayenede karşı kalçada da tutulum olduğu, vakaların %50'sinden fazlasının ilk 3 yıl içinde oluşan ağır anatomik ve fonksiyonel bozulmalarla cerrahi girişime gerek duydukları gözlenmiştir. MRG gelişimi ile son yıllarda hastalığın erken tanısında önemli adımlar atılmıştır (15)(Bu kaynak bir önceki ile aynı mı? Sanki konular farklı gibi). Erken evrelerde düz radyografi normal olabilir. Bu dönemlerde diğer tekniklerle (örneğin MRG) patolojik süreç ortaya konulabilir (82). MRG kollaps öncesi tanıda en duyarlı yöntemdir (83). En sık tutulan bölge femur başlarıdır ve hastaların %50'sinden fazlası bilateraldir (15). Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda kalça ve diz tutulumu bilateraldir (%75 kalça, %25 diz)

AKN olan SLE hastalarında, AKN olmayan SLE hastaları ile karşılaştırıldığında hematolojik tutulum anlamlı olarak daha fazlaydı. Daha önce bildirilen çalışmalarda benzer ilişkiye rastlanmadı.

SLE dışındaki diğer romatizmal hastalıklarda saptanan AKN hakkındaki bulgularımızı tartışmak için literatürde yeterli veri yoktu. Sadece kısıtlı sayıda olgu bildirileri olduğu görüldü. Bu nedenle bulgularımızı SLE çalışmaları ile tartışmak zorunda kaldık. Diğer romatizmal hastalarda yaş ortalamaları değerlendirildiğinde SLE çalışmalarından (6, 1, 79) farklı olarak, AKN+ diğer romatolojik hastalar grubunun yaş ortalamasının kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptandı. Hastalık başlangıcı ile tanı yaşı arasındaki süre ve hastalık takip süresi AKN+diğer romatizmal hastalarda daha uzundu. Değişik çalışmalarda KS'in günlük dozunun, total alınan dozun ve süresinin AKN ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (20, 6, 79, 2). Bizim çalışmamızda da SLE dışı diğer romatizmal hastalar grubu tedavi özellikleri açısından karşılaştırıldığında AKN grubunda steroid tedavi süresinin kontrole göre daha uzun olduğu, kümülatif steroid dozunun daha yüksek olduğu ve yine günlük ortalama steroid dozunun daha yüksek olduğu saptandı. AKN grubunda erkek cinsiyet lehine anlamlı yükseklik vardı. Yine bu grupta böbrek tutulumu daha fazlaydı. Anemi ve ulnar deviasyon AKN grubunda daha fazlaydı. Ulnar deviasyon gösteren hastaların tamamı RA hastası idi. Ulnar deviasyonun AKN olan hastalarda fazla olması aktif ve erozif seyirli RA olan hastalarda AKN'nun daha fazla gelişebileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tüm hastalar AKN olan ve AKN olmayan (kontrol) gruplarına ayrılarak yapılan karşılaştırmada, AKN grubunda kontrol grubuna göre ortalama yaş daha ileri saptandı. Belirtilerin başlangıcı ile tanı yaşı arasındaki süre AKN grubunda daha uzundu. AKN grubunun AKN olmayan kontrol grubuna göre daha uzun süre takip edildiği saptandı. AKN grubunda kütanöz vaskülit, livedo retikularis, periferik nöropati ve renal hastalık daha fazla saptandı. AKN grubunun AKN olmayan kontrol grubuna göre daha uzun süre KS kullandığı ve kümülatif steroid dozunun AKN olan grupta AKN olmayan gruba göre daha yüksek olduğu saptandı. 1 Ayda ve 4 ayda alınan en yüksek total steroid dozunun AKN olan grupta AKN olmayan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. Günlük ortalama alınan steroid dozu da AKN olan grupta daha yüksekti. Sigara içiciliği AKN olan grupta daha fazlaydı.

AKN+SLE'li hastalar ile AKN+diğer romatizmal hastalık grubu hastalar klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında; kütanöz vaskülit, Raynaud fenomeni, antifosfolipid sendromu ve renal hastalık oranı SLE grubunda yüksek saptandı. Yine preeklampsi, düşük sayısı ve hiperlipidemi de SLE grubunda daha fazlaydı.

AKN+SLE grubu AKN-SLE grubu ile karşılaştırıldığında AKN+SLE grubunun takip süresi daha uzundu. KS tedavi süresi AKN+SLE grubunda daha uzundu. Kümülatif kortikosteroid dozu, 1 ve 4 ayda kullanılan en yüksek total kortikosteroid dozu ve ortalama günlük kullanılan kortikosteroid dozu AKN+SLE grubunda daha yüksekti. AKN+SLE grubunda erkek/kadın oranı erkek lehine daha fazlaydı. Aile de hastalık öyküsü AKN grubunda daha fazla idi. Kütanöz vaskülit, periferik nöropati ve livedo retikularis AKN+SLE grubunda AKN-SLE grubuna göre daha fazlaydı. Sigara içen hasta sayısı AKN+SLE grubunda daha fazlaydı. Hematolojik tutulum AKN+SLE grubunda AKN-SLE grubuna göre daha yüksek orandaydı.

Diğer romatizmal hastalık grubunu AKN olan ve AKN olmayan grup olarak karşılaştırdığımızda AKN grubunun yaş ortalamasının daha yüksek olduğu saptandı. Hastalık başlangıcı ile tanı yaşı arasındaki sürenin ve takip süresinin AKN+ grupta daha uzun olduğu görüldü. AKN+ grupta KS tedavi süresi, kümülatif KS dozu ve günlük ortalama KS dozu daha yüksekti. AKN+ grupta erkek/kadın oranı erkek cinsiyet lehine daha fazlaydı. Livedo retikularis, renal hastalık ve anemi AKN+ grupta daha yüksekti.

Sonuç olarak romatizmal hastalıklarda AKN gelişiminde kortikosteroid kullanımı temel risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında SLE'li hastalarda erkek cinsiyet, kütanöz vaskülit, periferik nöropati, livedo retikularis, hematolojik tutulum AKN gelişiminde risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Yine kütanöz vaskülit, Raynaud fenomeni, antifosfolipid sendromu ve renal hastalık AKN+ romatizmal hastalıklar içerisinde daha çok SLE'li hastalar için önemli bir risk faktörü gibi durmaktadır. Sigara içiciliği ise hem SLE hemde diğer romatizmal hastalıklar için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Romatizmal hastalıklarda KS kullanımında dikkatli olunmalı ve önlenabilir bir risk faktörü olan sigaradan uzak durulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Gladman DD, Urovitz MB. Morbidity in SLE: J Rheumatol 1978; 14:223.
2. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Am 1995; 77: 459.
3. Abeles M, Urman JD, Rothfield NF. Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. Relationship to corticosteroid therapy. Arch Intern Med 1978; 138: 750.
4. Vreden SGS, Hermus ARMM, van Liessum PA, ve ark. Aseptic bone necrosis in patients on glucocorticoid replacement therapy. Neth J Med 1991; 39: 153
5. Wallece DJ. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. 'Dubois' lupus erythematosus, Editörler: Wallece DJ, Hahn BH, Lea and Febiger, philadelphia, 4. Baskı (1993)
6. Sayarlıoğlu M, Yüzbaşıoğlu N, ve ark. (risk factors for avascular bone necrosis in with systemic lupus erythematosus). Rheumatol. Int. 296 (2010)
7. Russel I. An essay on necrosis. Sectionl. General remarks and description of appaerences. Clin Orthop1978;130: 5.
8. Phemister DB. Treatment of the necrotic head of the femur in adults. J Bone Joint Surg 1947;31 A:55.
- 9.Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). N Eng JMed 1992;326:1473-9
- 10.Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. Joint Bone Spine 2006; 73: 500-7.
- 11.Terkeltaub R. Disease associated with articular deposition of calciumpyrophosphate dihydrate and basic calcium phosphate crystals. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, editors. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia; Elsevier Saunders:2005. p. 1430-48.
- 12.Behzad Taromi, MD St. Joseph's Hospital Sep 20, 2006
- 13.Jones JP: Fat embolism, intravascular coagulation and osteonecrosis. Clin Orthop 1993;292-308
14. Edmund L. Dubois M.D. Lewis Cozen M.D. Avascular (Aseptic) Bone Necrosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus JAMA. 1960; 174(8): 966-971.
15. Arlet J: Nontrumatic avascular necrosis of the femoral head. Clin Orthop 1992; 277: 12-21.

16. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE ve ark. 3rd. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: experience in 194 transplant recipients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 25.
17. Jones JP Jr: Etiology and pathogenesis of osteonecrosis. *Semin Arthroplasty* 2: 1991, 160–168,
18. Kim HKW, Babyn PS, Salter RB: An experimental infarction of the immature femoral head produces histologic changes in the epiphyseal cartilage that resemble those of the Legg-Calve-Perthes disease. *Trans Orthop Res Soc.* 1999; 24: 698.
19. Zalavras, CG, Vartholomatos G, Dokou E ve ark. Factor V Leiden and prothrombin gene mutations in femoral head osteonecrosis. *Thromb Haemost* 2002; 87: 1079.
20. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T: Trombofilia and hypofibrinolysis: Pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin. Orthop* 1997; 334: 43-56
21. Glueck CJ, Glueck HI, Greenfield D: Protein C and Protein S deficiency in trombofilia and hypofibrinolysis: Pathophysiologic causes of Legg-Calve-Perthes disease. *Pediatric research* 1994; 35: 383-388
22. Jones LC, Mont MA, Le TB: Procoagulant and osteonecrosis. *J Rheumatol* 2003, 30: 783-79
23. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC ve ark. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21: 643-8.
24. Michael AM, Glueck CJ. Risk factors for osteonecrosis in SLE. *J Rheumatol* 1997;24(4):654-662.
25. Mazieres B. Osteonecrosis. In: Hochberg M, Silman AJ, Smolen J, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 3rd ed. Edinburgh: Mosby; 2003. p.1877-90.
26. Petrigliano FA, Lieberman JR. Osteonecrosis of the hip: novel approaches to evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 465: 53-62.
27. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2155-9.
28. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2005;435:164-70.
29. Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, Iwaki H, Masada T, Kobayashi A ve ark. Effect of simvastatin on steroid-induced osteonecrosis evidenced by the serum lipid level and hepatic cytochrome P4503A in a rabbit model. *J Orthop Sci* 2008; 13: 463-8

30. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res* 2001;386:173-8.
31. Disch AC, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 560-4.
32. Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD ve ark. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 2380-7.
33. Massari L, Fini M, Cadossi R, Setti S, Traina GC. Biophysical stimulation with pulsed electromagnetic fields in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 56-60.
34. Lieberman JR, Conduah A, Urist MR. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 429: 139-45.
35. Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 165
36. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. Clinical features and racespecific incidence / prevalence rates of systemic lupus erythematosus in a geographically complete cohort of patients. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53: 675-80.
37. Cohen AS, Reynolds WE, Franklin EC ve ark. Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull Rheum Dis* 1971;21: 643-8.
38. Michael AM, Glueck CJ. Risk factors for osteonecrosis in SLE. *J Rheumatol* 1997;24(4):654-662.
39. FA Houssiau, Toukap AN. MRI detected avascular osteonecrosis in SLE: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Br j rheumatol* 1998; 37: 448-453
40. Michael AM, Glueck CJ. Risk factors for osteonecrosis in SLE. *J Rheumatol* 1997; 24(4): 654-662.
41. Simkin PA, Gardner GC. Osteonecrosis: Pathogenesis and Practicalities. *Hospital Practice* March 15, 1994, 73-84
42. Zizic TM, Marcoux C, Hungerford DS. Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1985; 79: 596- 604.

43. Asherson RA, Liste F. Avascular necrosis of bone and antiphospholipid antibodies in SLE. *J Rheumatol* 1993;20(2):284-288.
44. FA Houssiau, Toukap AN. MRG detected avascular osteonecrosis in SLE: lack of correlation with antiphospholipid antibodies. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 448-453
45. Prof. Dr. G. İliçin, Prof. Dr. K. Biberoglu, Prof. Dr. G. Süleymanlar; Temel İç Hastalıkları, Romatoid Artrit. Ertem Matbaası 2003; sf: 2702-2713
46. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press; 2001
47. Jacoby RK, Jayson MIV, Cosh JA. Onset, early stages and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11 year follow-up. *BMJ*. 1973; 2: 96-100
48. Gümüşdiş G: Bağ Dokusu Hastalıkları: Romatoid artrit: Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji*, Deniz Matbaası 1999, İstanbul, sf: 269-279
49. Atsumi T, Kuroki Y : role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. *cli. Ortop* 277: 22 (1992)
50. Arnett FC, Edworthy Sm, Bloch DA ve ark. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-324.
51. Korompilias AV, Gilkeson GS. Anticardiolipin antibodies and osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthopedics* 1997;345:174-180
52. Prof. Dr. Vedat Hamuryudan İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikler Sempozyum Dizisi No: 55 • 2007; s. 69-8
53. Mahmoud Abu-Shakra, Dan Buskila and Yehuda Shoenfeld Osteonecrosis in patients with SLE clinical reviews in allergy and immunology Volume 25, Number 2003
54. By Darrell E Fisher and William H. Bickel Corticosteroid-Induced Avascular Necrosis *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1971;53: 859-873. © 1971
55. Klippel J, Serber H.L, Pollack L., De ve ark: Avascular necrosis in systemic lupus erythematosus (silent symmetric osteonecroses). *Am J Med*. 67:83 (1979)
56. Khan MA. Ankylosing spondylitis: Clinical features. İn: Klippel JH, Dieppe PA (eds). *Rheumatology*. St. Louis: Mosby 1994; 25. 1-10.
57. Van der Ünden. Ankylosing spondylitis İn: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1997;969-982.
58. Çolak B, Çelik Ş, Kirazlı Y ve ark Ankilozan spondilite bulgu ve belirtilerin epidemiyolojik dökümü. *Ege Fiz Tıp Reh Der* 1997; 3(3) : 157-165.

- 59.Sarpel T, Şahin G, Güzel R ve ark. Ankilozan spondilitte periferik eklem tutulumu, Ege Fiz Tıp Reh Der 1996; 2(4) : 247-249
- 60.Yenal O, Usman ON, Yassa K ve ark. Zur epidemiologische rheumatischer syndrome in der Turkei. Z Rheumatol1977; 36: 294-98.
- 61.Inman RD. Ankylosing spondylitis. İn: Klippel JH (ed). Primer on the Rheumatic Disease. Atlanta: Arthritis Foundation 1997; 189-195.
- 62.Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. Clinical and pathophysiologic aspects. J Am Acad Dermatol 1988; 18: 457-481.
- 63.Denton CP, Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004; 18: 271-290.
- 64.Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22: 751-764.
- 65.Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. Arthritis Rheum 2003; 48: 2246-2255.
- 66.Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J ve ark. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Researge group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009; 68: 620-628.
- 67.Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis G. Behcet's disease. Semin Arthritis Rheum 1998; 27: 197-217.
- 68.İdil A, Gürler A, Boyvat A ve ark. The prevalence of Behcet's disase above the the age of 10 years. The results of a pilot study conducted at the Park Primary Health Care Center in Ankara, Turkey. Ophtalmic Epidemiology 2002; 9: 325-31.
- 69.Kone-Paut I, Geisler I, Weschler B ve ark. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. Journal of Pediatrics 1999; 135: 89.93.
- 70.YAZICI H, Barnes CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behcet's syndrome. Drugs 1991; 42: 796-804.
- 71.Mazieres B: Regional Bone Diseases, Osteonecrosis, Rheumatology, Editörler: Klippel, J.H, Dieppe PA, Mosby, London, 1.Baskı (1994)
72. Thomas Carlyle Jones, Ronald Duncan Hunt, Norval W. King; The role of complement in endotoxic shock and disseminated intravascular coagulation: experimental observations in the dog. Br J Haematol 1974;28:393- 401

73. Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H ve ark. *SO Hum Genet.* 2007 Jun;121(5):625-9. Epub 2007 Mar 30.
74. Wilde A.H, Mankin H.J, Rodnan G.P: Avascular Necrosis Of Femoral Head İn Scleroderma. *Arthritis Rheum* 13 (4): 445 (1970)
75. Grennan D.M, MC Mahon M.j: Renal Disease and Rheumatic manifestations *Curr opin Rheumatol*, 5(1):77 (1993)
76. Smith E.F, Sweet D.E, Brunner M.C ve ark: avascular necrosis in sle .an apperant predilection for young patients. *Ann rheum dis*(3):227 (1976)
77. Alarcon G.S, Michail I, Jaffe k. A ve ark. Hip Osteonekrosis Secondary to the atministration of corticostroids for feigned bronchial asthma.*Arthritis Rheum* 37 (1):139 (1994)
78. A.M. Kassam: Accelerated avascular necrosis after single intra-articular injection of corticosteroid into the hip joint *BMJ Case Reports* 2010
79. C.C.Mok, C.S.lau and R.W.S.Wong: risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus,: *british journal of rheumatology* (1998)
80. J Pouletty, M Pouletty, M Cloarec, M Lequesne: Primary necrosis of the femoral head and hyperlipidemiaaproposofacase. *Rhumatologie* (Vol. 15, Issue, Pages 221-5)
81. Mata, Serafín García M.D. Aicua, Eva Ardanaz M.D. Ovejero, Angel Hidalgo M.D. Grande, Manuel Martinez M.D *Legg-Calve-Perthes Disease and Passive Smoking Journal of Pediatric Orthopaedics: May/June 2000*
82. Resnick D. Niwayama G. W.B. Saunders CBS Educ. and Professional Publ. New York, NY *Diagnosis of bone and joint disorders. Second edition* (1988)
83. Grennan D.M, MC Mahon M.j. Renal Disease and Rheumatic manifestations *Curr opin Rheumatol*, 5(1):77 (1993)