



Araştırma Makalesi / Research Article

**Romatoid Artrit Hastalarında N-Telopeptit Düzeylerinin Değerlendirilmesi**  
**Evaluation of N-Telopeptide Levels in Romatoid Arthritis Patients**

V. Ercan Dinçel<sup>1\*</sup>, Rabia Şemsi<sup>2</sup>, Aylin Sepici Dinçel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu, Ankara1. Bölge Genel Sekreterliği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara

**Öz**

**Amaç:** Romatoid artrit (RA) sinovyal eklemleri tutan, kronik, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmada romatoid artrit hastalarında kemik yıkım belirteci olan N-telopeptit (NTX) düzeylerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılarak hastalığın kemik döngüsü üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma romatoid artrit tanılı yaş, cinsiyet uyumlu hasta ve kontrol grubundan oluşmaktadır. Tüm serum örneklerinden NTX düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

**Bulgular:** Çalışma grupları arasında yaş farkı yoktur (Romatoid artrit grubu [RA]:51.9 ± 14.1, Kontrol [KG]:56.8 ± 10.2, p >0.05). Her iki grupta yapılan ölçümler sonucunda N-telopeptit (RA: 13.37 ± 6.25, KG: 17.85 ± 6.76 nM BCE), değerlerinde hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (p<0.05).

**Sonuç:** İnflamatuvar kronik romatizmal hastalıklarda kemik döngüsü belirteçlerine ait farklı tartışmalı veriler bulunmaktadır. Çalışmada değerlendirilen N-telopeptit düzeyleri yıkım belirteci olarak kabul edilmektedir ve sağlıklı kontrollerden daha düşük düzeyde olması kemik döngüsünün azaldığını; yıkımdaki azalmanın aynı şekilde yapım yönünde de bir azalma ile birlikte olduğunu düşündürmüştür. İnflamatuvar hastalıklarda kemik kitlesindeki olası azalmanın sadece yıkım veya yapım belirteçleri ile değerlendirmesi yönlendirici olmayacaktır. Farklı kemik döngüsü belirteçlerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Kemik döngüsü, Tip 1 N telopeptit, Romatoid artrit

**Abstract**

**Objective:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, autoimmune, inflammatory disease involving synovial joints. This study aimed to investigate the levels of N-telopeptide (NTX), a resorption marker, in patients with rheumatoid arthritis compared to healthy controls.


**Materials and Methods:** The study consisted of age and gender-matched patients with rheumatoid arthritis and a control group. NTX levels of all serum samples were measured by the ELISA method.


**Results:** There were no age differences between the study groups (Romatoid arthritis group (RA: 51.9 ± 14.1, CG: 56.8 ± 10.2, p > 0.05). NTX levels were statistically significantly lower in the rheumatoid arthritis group (RA: 13.37 ± 6.25, CG: 17.85 ± 6.76 nM BCE p <0.05). These values were evaluated with disease activity.

**Conclusion:** Related to inflammatory chronic rheumatic diseases, differences in bone turnover markers are expected. This change was assessed by N-telopeptide levels in our study group and the lower level of resorption marker compared to control group suggested that the bone turnover is declined and that a decrease in formation also accompanies the reduction in resorption. The evaluation of the expected bone resorption for bone mass in inflammatory diseases could not be guided only with one resorption or formation marker. The markers of bone turnover need to be evaluated together as resorption or formation markers.

**Keywords:** Bone turnover, Type 1 N-telopeptide, Rheumatoid arthritis

**İletişim adresi/Address for Correspondence:**

V.Ercan Dinçel   
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara  
Tel: 05324121340  
E-mail: veyed@yahoo.com

Rabia Şemsi  <https://orcid.org/0000-0002-8477-5537>

Geliş Tarihi/Received: 10 Eylül 2019. Kabul Tarihi/Accepted: 10 Aralık 2019. Çevrimiçi Yayın: Published Online: 30 Aralık 2019

## GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), sinoviyal eklemlerin kronik inflamasyonu, pannus oluşumu, ilerleyici kemik erozyonu ve eklem harabiyeti ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalarda yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen ekle hassasiyeti bulunur<sup>1</sup>. RA, dünya nüfusunun yaklaşık %1'ini ve kadın nüfusunu orantısız bir şekilde etkiler<sup>2</sup>. RA gelişimi sürekli, ilerleyici, sistemik bir patoloji sürecidir ve romatoid faktör (RF) ve anti sitriline protein antikorları (ACPA) dahil olmak üzere çoklu otoantikörler, RA'nın başlangıcından önce veya erken evresinde serumda tespit edilebilir<sup>3,4</sup>. Sinoviyal doku, çeşitli immün ve fibroblast hücreleri ve sitokinlerin kademeli etkileşimi ile farklı klinik semptomlar ve yaralanmalarla sonuçlanan kemik erozyonu ve yıkımının eşlik ettiği kronik inflamasyonu ortaya çıkarır<sup>3,4</sup>. Ayrıca kalp dokusu, damar sistemi, böbrekler, akciğer dokusu ve sinir sistemi gibi bazı organ sistemleri sistemik inflamasyondan zarar görebilir<sup>5</sup>.

Romatoid artrit ile ilişkili sistemik kemik kaybında glukokortikoidler, fiziksel aktivitenin azalması ve özellikle kontrol altına alınamadığında hastalığın kendisi olmak üzere birçok faktör bulunmaktadır. Periartriküler veya sistemik olsun, kemik kaybı kısmen benzer mekanizmalara sahiptir. RA'nın erken evrelerinden itibaren RA'daki kemik kaybı, inflamasyon ve fonksiyonel durum parametreleri ile ilişkilidir.

Larsen skoru ile ölçülen eklem erozyonları, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve vertebral deformiteler<sup>6-9</sup> ile ilişkilidir. Deoksipiridinolin ve tip I kemik kollajeninin çapraz bağlı N-telopeptitleri ve C-telopeptitleri gibi kemik kollajeninin metabolik yıkımına daha özgül olan yeni kemik rezorpsiyon belirteçleri kullanıma sunulmuştur<sup>10-14</sup>. Bu kemik rezorpsiyon belirteçleri çoğunlukla idrarda ölçülür. Serum bazlı kemik döngüsü belirteçleri, idrar bazlı belirteçlerle karşılaştırıldığında daha az değişkenlik gösterme eğilimindedir. Son zamanlarda idrar NTX testi ile aynı antikoru kullanan NTX'i ölçmek için serum bazlı bir test tanımlanmıştır<sup>14</sup>.

Çalışmamızda, romatoid artritli hastalarda kemik yıkım belirteci olan N-telopeptit (NTX) düzeylerinin sağlıklı kontroller ile

karşılaştırılarak hastalığın kemik döngüsü üzerine olan etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Romatoid artrit tanısı American College of Rheumatology (ACR)<sup>15</sup> sınıflama kriterlerine göre konan ve takipli 35 RA'lı hasta ve kontrol grubu olarak aynı yaş ve cinsiyette 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce yerel etik kurul onayı alındı ve çalışmaya katılan tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verilerek onam formları imzalatıldı.

Romatoid artrit dışında herhangi bir kollajen doku bozukluğu veya diğer inflamatuvar eklem hastalığı, malignite, merkezi sinir sistemi hastalığı, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı ve tiroit hastalığı olan bireyler ve hamile olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra tüm hastalara ayrıntılı sistemik muayene yapıldı.

### ELISA Analizi

Romatoid artrit hastaların ve kontrol gruplarının kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 08:30 ve 09:30 arasında alındı ve 30 dakika içerisinde santrifüj edildi. Numuneler kullanıma kadar gerekli koşullarda saklandı. Numunelerden enzim bağlı immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle serum NTX (sNTX, Osteomark) düzeyleri (nM BCE) ölçüldü.

### İstatistiksel Yöntem

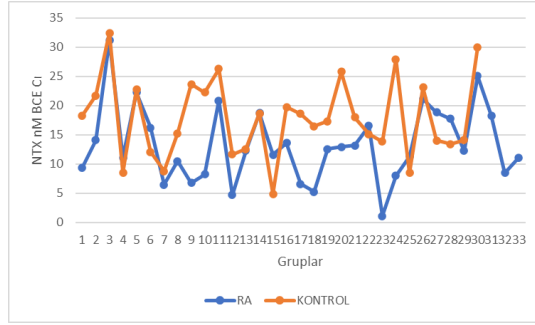
İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılıklar Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık,  $p < 0.05$  değerine dayandırılmıştır.

### BULGULAR

Hem RA hem de kontrol grubu yaş dağılımı açısından benzerdi ( $p > 0.05$ ). RA hasta grubunda ortalama serum NTX düzeyleriyle karşılaştırıldığında ortalama serum NTX düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlemlendi ( $p < 0.05$ ) (Şekil 1, Tablo 1).

**Tablo 1.** RA ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri ve N-telopeptit Bulguları

	RA	Kontrol	p
Yaş	51.9±14.1	56.8±10.2	>0.05
N-telopeptit (nM BCE)	13.37±6.25	17.85±6.76	<0.05

**Şekil 1.** Romatoid artrit hasta ve kontrol grubunun serum NTX düzeylerinin karşılaştırılması

## TARTIŞMA

İnfalamsyona bağlı kronik romatizmal hastalıklarda kemik döngüsü biyobelirteçlerinde hastalık aktivitesine bağlı değişiklik görülmesi beklenmektedir. İkibinli yıllarda serum ve idrar belirteci olarak kemik metabolizmasını etkileyen hastalıkların incelendiği çalışmalarda serum N-telopeptit düzeylerine yer verilmektedir<sup>16</sup>

Bu çalışmada NTX değerleri RA'lı hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu durum kemik döngüsünün azaldığını ve yıkımdaki azalmanın aynı şekilde yapım yönünde de bir azalma ile birlikte olduğunu düşündürmüştür.

Tip 1 kollajen N-telopeptit 8 aminoasitlik epitoptur (JYDGKGVG). Bu parçada da C-telopeptitte olduğu gibi osteoklastik proteolizis katepsin K varlığı ile oluşur ve salınım hızı kemik yıkımı için bir göstergedir. İdrar düzeylerinin ELISA yöntemi ile tayininde tip I kollajen α2 zincirinde bulunan epitop tanınır. Bu yöntem ile çapraz bağlı olmayan öncül ve serbest piridinoller ölçülmez. N-telopeptit ölçümünün kemik için özgülüğü yüksektir çünkü deoksipiridinolin çapraz bağları esas olarak α2 (I) zinciri içerir ve bu bağların üçte ikisi kemik kollajeni N-telopeptit bölgesinde, üçte biri ise C-telopeptit bölgesindedir<sup>17,18</sup>. Postmenopozal osteoporozlu hastalarında yapılan bir çalışmada 6 aylık

antirezorptif tedavi (risedronat) öncesi sNTX değerleri kontrol grubundan düşük bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise serum düzeyleri artarken idrar düzeylerinin tedavi öncesi düzeylere göre düştüğü saptanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası idrar ve serum NTX düzeyleri arasındaki negatif ancak kuvvetli ilişki bu yöntemlerin duyarlılık ve özgülüğünün yüksek olabileceğini düşündürmüştür<sup>17,18</sup>. İdrar ve serumdan özgül immun yöntemler ile tayin edilen bu testlerin tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, özellikle erken değişikliklerin ortaya konulmasında kullanılabilir olacağı düşünülmektedir. Değerler idrar için; kreatinin nmol'ü başına nmol BCE (kemik kollajen eşdeğeri) olarak verilir. Piridinoller ve N-telopeptilerin önemli miktarda sirkadiyen farklılık göstermesi çalışmalarda dikkat edilmesi gerekli bir preanalitik değişkendir. Üriner atılım en fazla saat 05.00-08.00 arasında gözlenir. Kemik dönüşümünün gece saatlerinde pik yaptığı ve 11.00-23.00 saatleri arasında en düşük düzeyde olduğu bilinmelidir. Örnekler uzun süreli ışıkta ve ultraviyole etkisinde kalmamalıdır. İdrar telopeptiti tüm gün stabil kalabilmekte ve -20 derecede yıllarca saklanabilmektedir. Diyetten çok az etkilenmekle birlikte önerilen standart numune toplanması sabah aç olarak ve ilk idrardan sonraki 2. idrardan alınmasıdır. On dört gün süresince akşamları kalsiyum alınması kemik yıkım belirteçlerinin ritmini değiştirdiği gösterilmiş çalışma bulunmaktadır<sup>70</sup>. İdrar NTX düzeylerinin biyolojik değişimi %20'den fazladır. Postmenopozal osteoporoz hastalarında diğer rezorpsiyon belirteçleri gibi belirgin kırık riski belirteci olabildiği gibi antirezorptif tedavinin etkinliğinin takibi içinde kullanımı önerilebilmektedir<sup>19,20</sup>.

## LİMİTASYON

Çalışmanın kısıtlılığı hasta ve kontrol grubu sayısının az olmasıdır.

## SONUÇ

Romatoid artritte kemik kaybı iyi tanımlanmıştır; tanı ve önlem gerektiren sık görülen bir komorbidedir. Kemik yeniden modelleme belirteçleri, kemik oluşumunu, rezorpsiyonunu ve daha fazla kırık riskini değerlendirmek için kullanılır. Ancak günümüze kadar, klinik açıdan tanı amaçlı kullanımı hakkında bir fikir birliği sağlanamamıştır. Otoimmün inflamasyona

dayalı mevcut immünosupresyon stratejisi, esas olarak semptomları iyileştirmiş ve hastalığın ilerlemesini geciktirmiş, ancak hastalığı iyileştirmemiştir. Kemik döngüsü belirteçlerinin hastalık aktivite belirteçleri ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

**Etik Onay:** Hasta onamları alınmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

**Finansal Destek:** -

**Ethical Approval:** Signed approval of patients

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Support:** None

## KAYNAKLAR

1. Scott D, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* (London England). 2010, 376(9746):1094–108. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60826-4.
2. Smolen JS, Aletaha D IBM. Rheumatoid Arthritis. *Lancet* 2016, 388:2023– 38. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
3. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to Citrullinated Proteins in Rheumatoid Arthritis. *Annu Rev Immunol.* 2008, 26:651–75. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090244
4. Deane K, Norris J, Holers V. Preclinical Rheumatoid Arthritis: Identification, Evaluation, and Future Directions for Investigation. *Rheum Dis Clin North Am* 2010, 36(2):213–41. doi: 10.1016/j.rdc.2010.02.001.
5. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid Arthritis and Depression: An Inflammatory Perspective. *Lancet Psychiatry* 2019, 6 (2):164–73. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30255-4.
6. Karvounaris SA, Sidiropoulos PI, Papadakis JA, Spanakis EK, Bertsias GK, Kritikos HD, Ganotakis ES, et al. Metabolic syndrome is common among middle-to older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis.* 2007, 66(1):28-33. doi: [10.1136/ard.2006.053488](https://doi.org/10.1136/ard.2006.053488)
7. Toms TE, Panoulas VF, John H, Douglas KM, Kitas GD. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2009, 11(4):R110. doi: [10.1186/ar2765](https://doi.org/10.1186/ar2765)
8. Dao HH, Do QT, Sakamoto J. Increased frequency of metabolic syndrome among Vietnamese women with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2010, 12(6):R218. doi: 10.1186/ar3203
9. Stevens RJ, Douglas KM, Saratzis AN, Kitas GD. Inflammation and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Mol Med.* 2005, 7(7):1-24. doi: 10.1017/S1462399405009154.
10. Calvo M, Eyre D, Gundberg C. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev* 1996, 17: 333–338. doi: 10.1210/edrv-17-4-333.
11. Hanson D, Weis M, Bollen A, Maslan S, Singer F, Eyre D. A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: Quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 1992, 7: 1251–1258. doi: 10.1002/jbmr.5650071119.
12. Hanson D, Eyre D. Molecular site specificity of pyridinoline and pyrrole cross-links in type I collagen of human bone. *J Biol Chem* 1996, 271: 26508–26516. doi: 10.1074/jbc.271.43.26508.
13. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riss B, Christiansen C. Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLaps®): Follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, 80: 864–868. doi: 10.1210/jcem.80.3.7883844.
14. Eastell R, Mallinak N ve ark. Chesnut C 3rd. Biological variability of serum and urinary N-telopeptides of type I collagen in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2000, 15:594-8. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.3.594.
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988, 31(3):315-324. doi: 10.1002/art.1780310302.
16. Greenspan SL, Rosen HN ve ark. Early changes in serum N-telopeptide and C-telopeptide cross-linked collagen type predict long-term response to alendronate therapy in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85:3537-40. doi: 10.1210/jcem.85.10.6911.
17. Murat Z, Aylin SD, Vesile S, Gülçin KK. Postmenopozal Osteoporozlu Hastalarda 6 Aylık Risedronat Tedavisi ile Serum ve İdrar N-Telopeptid Düzeylerinin Değişimi. *Turk J Osteoporos.*2006 Sep;12(3):0-0.
18. Kim SW, Park do J ve ark. Early changes in biochemical markers of the bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptiv therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J.* 2005, 52:667-74.
19. Minisola S, Pacitti MT ve ark. Bone turnover and its relationship with bone mineral density in pre-and post-menopausal women with or without fractures. *Maturitas,* 1998, 29:265-70.
20. Gerdhem P, Ivaska KK ve ark. Biochemical marker of bone metabolism and prediction of fracture in elderly womern. *J Bone Miner Res.* 2004, 19:386-93.