Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Derleme / Review

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.17362
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):215-226

Juvenil idiyopatik artrit ve beslenme: Güncel literatür derlemesi

Nutrition and juvenile idiopathic arthritis: A current literature review

Sena Aksu[1,2], Emine Yassıbaş[3]

[1]Toros Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Mersin, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), pediatrik popülasyondaki en yaygın kronik otoimmün romatizmal hastalıklardan biri olup, 16 yaş ve altındaki çocuklarda bir veya daha fazla eklemde en az 6 hafta süren kronik enflamasyon olarak tanımlanmaktadır. Beslenme, çocuk ve adölesanlarda büyüme ve gelişmenin temel belirleyicilerinden biridir ve JİA'lı hastalarda hastalığın erken başlangıç yaşı, karmaşık yapısı ve farmakolojik tedavinin olası yan etkileri nedeniyle beslenmenin daha dikkatli planlanması gerekmektedir. Besin alımını kısıtlayan oral ve gastrointestinal sorunlar, besin ögesi eksiklikleri, büyüme geriliği, malnütrisyon, dislipidemi, fazla kiloluluk ve obezite, fiziksel hareketsizlik veya kemik sağlığının bozulması gibi birçok beslenme sorunu JİA'lı hastalarda görülebilmektedir. Hem JİA'nın beslenme durumu üzerindeki etkileri hem de beslenmenin JİA üzerine olası etkileri birlikte değerlendirildiğinde, beslenme durumu ile JİA'nın klinik seyri arasında çift yönlü bir ilişki olduğu anlaşılmaktadır. Mevcut literatür, JİA üzerinde farklı diyet modellerinin etkili olabileceğini fakat kanıtların yeterince güçlü ve tutarlı olmadığını göstermektedir. Özellikle farklı diyet modelleri ile besin takviyelerinin etkinliğini değerlendiren, randomize kontrollü, yeterli örneklem büyüklüğüne sahip ve uzun dönem takip içeren müdahale çalışmalarının yapılması bilimsel boşlukları doldurmaya katkı sağlayacaktır. Gelecekte elde edilecek yüksek kaliteli veriler, JİA'ya özgü beslenme önerilerinin oluşturulması ve klinisyenlerin multidisipliner yaklaşımla hastalarını daha etkin şekilde yönlendirmeleri açısından oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Juvenil idiyopatik artrit, beslenme durumu, diyet, besin takviyeleri

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is one of the most common chronic autoimmune rheumatic diseases in the pediatric population, characterized by chronic inflammation affecting one or more joints for at least six weeks in children aged 16 years or younger. Nutrition is a fundamental determinant of growth and development in children and adolescents, and nutritional management in patients with JIA requires particular attention because of the disease's early onset, complexity, and the potential adverse effects of pharmacological treatment. Various nutrition-related problems may occur in patients with JIA, including oral and gastrointestinal complications that restrict dietary intake, nutrient deficiencies, growth retardation, malnutrition, dyslipidemia, overweight and obesity, physical inactivity, and impaired bone health. Considering both the effects of JIA on nutritional status and the potential influence of nutrition on JIA, a bidirectional relationship exists between nutritional status and the clinical course of the disease. Current evidence suggests that different dietary patterns may have beneficial effects on JIA; however, the available evidence remains limited and inconsistent. In particular, randomized controlled intervention studies with adequate sample sizes and long-term follow-up evaluating the effectiveness of different dietary patterns and nutritional supplements are needed to address existing knowledge gaps. High-quality evidence from future studies will be essential to develop JIA-specific nutritional recommendations and to support clinicians in providing more effective multidisciplinary management for patients with JIA.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, nutritional status, diet, nutritional supplements

İletişim / Correspondence: Araştırma Görevlisi Sena Aksu,
Toros Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Mersin; Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: sena.aksu@toros.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0009-0005-5602-1964
Geliş Tarihi / Received: 12.01.2026 **Kabul Tarihi / Accepted:** 09.10.2026 **Epub:** 14.10.2026 **Yayın Tarihi / Publication Date:** 19.11.2026

Atıf / Cite this article as: Aksu S, Yassıbaş E. Nutrition and juvenile idiopathic arthritis: a current literature review. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):215-226

Copyright© 2026 Yazar(lar). Türk Romatoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Giriş

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), nedeni bilinmeyen, 16 yaşından önce başlayan ve en az 6 hafta süren heterojen artritleri tanımlayan genel bir terimdir.[1,2] Çocuklarda ve adölesanlarda sık görülen bu artrit formları, otoimmün veya otoenflamatuvar kökenli olup özellikle eller, dizler, ayak bilekleri ve dirseklerde olmak üzere bir veya daha fazla eklemde enflamasyon ve/veya ağrıya neden olabilirler. Ancak sadece eklemleri değil gözler, deri ve iç organlar da dahil olmak üzere eklem dışı doku ve organları da etkileyebilir, sakatlık veya ölümle sonuçlanabilirler.[3,4]

Bu heterojen artritik bozukluk grubu için son 30 yılda Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) (1972) ve Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği (EULAR) (1977) tarafından çeşitli sınıflandırma kriterleri önerilmiştir.[5] Fakat bu iki sınıflandırmanın benzer kriterler kullanmasına karşın farklı terminolojiler benimsemesi, 1990'ların sonunda Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği'nin (ILAR) yeni bir sınıflandırma sistemi geliştirmesine yol açmıştır. Bu sınıflandırmada oligoartiküler JİA (oJİA), poliartiküler [romatoid faktör (RF)-negatif veya RF-pozitif], sistemik, psöriyatik, entezit ile ilişkili artrit (ERA) ve sınıflandırılamayan artrit olmak üzere yedi farklı kategori ele alınmıştır.[6,7] 2001 yılında güncellenen bu alt tipler, etkilenen eklem sayısı, sistemik semptomların varlığı ve RF'nin saptanmasına göre sınıflanmakta ve genetik yatkınlık ile artritin ciddiyeti açısından farklılık göstermektedir.[4] Ancak 2018 yılında, Pediatrik Romatoloji Uluslararası Denemeler Örgütü (PRINTO) tarafından ILAR sınıflandırmasının revizyonu gerçekleştirilmiştir. Bu revizyonda sistemik JİA, RF-pozitif JİA, entezit/spondilit ile ilişkili JİA ve erken başlangıçlı ANA-pozitif JİA olmak üzere dört grubun yanı sıra bu kategorilere uymayan olguları kapsayan "diğer JİA" ve birden fazla kategori ölçütünü karşılayan hastaları içeren "sınıflandırılmamış JİA" olmak üzere toplam altı kategori altında tanımlanmıştır.[8]

Dünya çapında 2 milyondan fazla hastayı etkileyen ve kızlarda erkeklere göre daha yaygın görülen JİA'nın insidansı ve prevalansı, coğrafi bölgeye, etnik kökene ve metodolojiye göre değişkenlik göstermektedir.[3,9] Avrupa'daki verilerde insidans 100.000'de 1,6-23, prevalans 100.000'de 3,8-400 olarak tahmin edilirken ülkemizde prevalans 100.000'de 64 olarak bildirilmektedir.[5,10] Aynı zamanda ILAR kategorilerinin insidansı ve prevalansı da popülasyonlara göre değişiklik göstermektedir.[2] Bu kapsamda Türkiye'deki çok merkezli JİA çalışma kohortlarında en yaygın görülen JİA kategorisi oJİA grubu (%38,8-50,2) olarak bildirilmektedir.[9,11] Fakat Türk pediatrik JİA hastalarında Avrupa ve Kuzey Amerika'daki akranlarına kıyasla oJİA sıklığının daha düşük, ERA sıklığının ise daha yüksek olduğu belirtilmektedir.[9]

JİA'nın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucunda immünolojik mekanizmalarda ortaya çıkan düzensizliğin hastalığın etiyopatogenezinde rol oynadığı kabul edilmektedir.[2,10] Bu genetik faktörler arasında insan lökosit antijeni (HLA)-B27 ve diğer HLA alellerinin JİA alt tipleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[6,10] Ek olarak enfeksiyöz ajanlar, antibiyotik maruziyeti, aşılar, D vitamini eksikliği, stres, travma gibi çevresel faktörler ile bulaşıcı virüsler (*Epstein-Barr* virüsü, *Parvovirus B19*, *Rubivirus*, kabakulak virüsü, hepatit B virüsü, mikoplazma) ve bakteriler (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Streptococcus pyogenes, Bartonella henselae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumonia*) gibi çeşitli enfeksiyonların patogenezden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.[4,10,12] Bu potansiyel tetikleyiciler, enflamatuvar hücrelerin ve mediatörlerin sürekli olarak salgılanmasına yol açarak kronik bir enflamatuvar yanıt oluşturabilir. Böylece sistemik semptomlara, sinovyumda enflamasyona ve başta eklemler olmak üzere doku hasarına neden olurlar.[2,6]

JİA'lı bir çocuğun tedavisinde amaç multidisipliner bir yaklaşımla hastalığı hızlı bir şekilde inaktif hale getirmek, klinik remisyona ulaştırmak, yan etkileri en aza indirmek ve yaşam kalitesini artırmaktır.[2,13] Bu sebeple, geleneksel olarak tüm JİA formlarının temel birinci basamak tedavisini naproksen, ibuprofen ve indometasin gibi non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler) oluşturmaktadır.[13] Bu ilaçlar semptomatik anti-enflamatuvar rahatlama sağlamakta ancak eklem hasarı üzerinde etki oluşturmamaktadır.[14] Bu noktada hastalar birinci basamak tedaviye dirençliyse veya yaygın artritleri varsa (beşten fazla aktif eklem gibi), hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (*disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD'ler) beraber ikinci basamak müdahaleye geçilmektedir.[2] Bu aşamada önce biyolojik olmayan DMARD'lerle (metotreksat, leflunomid, sülfasalazin), şiddetli veya dirençli olgularda ise biyolojik DMARD'ler [tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin-1β (IL-1β) ve IL-6 inhibitörleri] ile birlikte tedavi gerçekleştirilmektedir.[2,4] Bunun yanı sıra, Janus kinaz inhibitörleri (tofacitinib) ve glukokortikoidler (eklem içi veya sistemik kortikosteroid uygulamaları) gibi terapötik uygulamalar da mevcuttur.[4,13]

Erken yaşlarda ortaya çıkan bir hastalık olması nedeniyle hastaların büyüme ve gelişme döneminde olması ve tedavisinde kullanılan ilaçların etkileri, JİA'nın yönetiminde beslenmenin dikkate alınması gereken bir faktör olduğunu düşündürmektedir.[1] Bu derlemede JİA'dan etkilenen çocuk ve adölesanların sağlığını ve prognozunu iyileştirmek için tanı ile ilişkili beslenme sorunlarını anlamak ve beslenmenin JİA üzerindeki etkilerini güncel literatür doğrultusunda değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu kapsamda JİA'nın ve tedavisinin beslenme durumu üzerindeki etkileri (malnütrisyon, büyüme geriliği, mikrobesin eksiklikleri ve tedaviye bağlı beslenme sorunları) ve beslenmenin JİA üzerindeki olası etkileri (güncel diyet yaklaşımları ve takviyeler) iki ayrı başlık altında ele alınmıştır.

JİA'nın ve JİA Tedavisinin Beslenme Durumu Üzerine Etkileri

Her çocuk ve adölesanın fizyolojik gelişiminde önemli düzenleyici olan sağlıklı beslenme, JİA'lı hastalarda ek bir zorluk oluşturmaktadır.[1,3] JİA'nın erken yaşta ortaya çıkışı, farmakolojik tedavisi ve hastalığın karmaşık yapısı, bu çocuk grubunun optimal beslenmesini etkileyerek beslenme durumunun bozulmasına yol açabilmektedir.[1,15] Özellikle besin alımını kısıtlayan oral ve gastrointestinal sorunlar, besin ögesi eksiklikleri (D vitamini, selenyum, çinko, demir, folik asit gibi), büyüme geriliği, malnütrisyon, dislipidemi, fazla kilololuluk ve obezite, fiziksel hareketsizlik veya kemik sağlığının bozulması JİA'lı çocuk ve adölesanlarda sık görülmektedir.[1] Bu beslenme sorunları çocuğun genel sağlığını ve hastalık kontrolünü olumsuz etkileyebileceğinden çocukların sağlığını ve prognozunu iyileştirmek için tanı ile ilişkili beslenme sorunlarını anlamak tedavi açısından önemlidir.[1,3] Bu doğrultuda, JİA'da hastalık ve tedaviye bağlı gelişebilen başlıca beslenme sorunları mevcut literatür doğrultusunda ayrı başlıklar halinde değerlendirilmiş ve ilişkili çalışmalar Tablo 1'de sunulmuştur.

Malnütrisyon

JİA'da beslenme desteği gerektiren önemli sorunlardan biri malnütrisyondur. Malnütrisyon, yetersiz beslenme (zayıflık, büyüme geriliği, düşük kilololuluk dahil), mikro besin ögesi eksiklikleri (demir, A vitamini ve çinko gibi) ile aşırı beslenmeye (fazla kilololuluk, obezite ve ilişkili bulaşıcı olmayan hastalıklar) kadar uzanan genel bir terimdir.[31] Literatürde JİA hastalarının beslenme durumunu inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde; bazı çalışmalar ortalama enerji ve besin ögesi alımlarının yeterli olduğunu belirtirken[20,32] bazı çalışmalar optimal düzeyde olmadığını göstermektedir.[33,34] Özellikle yüksek hastalık aktivitesine sahip JİA hastalarında zayıflık (%8,3-30) ve protein/enerji malnütrisyonunun (%20 -40) daha sık olduğu belirtilmektedir.[1,3] Bu durumun, sağlıklı akranlarına kıyasla daha yüksek enerji ve protein alımına rağmen enflamatuvar sürecin enerji metabolizmasını artırmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.[3] Bir çalışmada da poliartiküler alt tip JİA hastalarının, sağlıklı çocuk ve adölesanlarla karşılaştırıldığında, vücut ağırlığı, yağ dokusu yüzdesi, toplam vücut suyu oranları ve faz açısının önemli ölçüde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.[16] Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise JİA hastalarının yeterli enerji/protein, yüksek karbonhidrat ve yağ alımı ile karakterize bir diyete sahip oldukları belirtilmiştir.[20] Buna karşın farklı çalışmalarda A, C, E, D, B_6 vitamini, çinko, magnezyum, kalsiyum, folat ve selenyum gibi mikro besin ögeleri ve taşıyıcılarında yetersizlikler ile artmış bakır düzeylerinin gözlemlendiği bildirilmektedir.[20,32-39] Aynı zamanda JİA'lı çocuk ve adölesanlarda, demir, araşidonik asit ve dokosaheksaenoik asit gibi besin ögelerinin düzeylerinin de düşük olduğu gösterilmiştir.[1,40] Genel olarak JİA'lı hastalarda yetersiz beslenme sıklığı %4 ile %50 arasında değişmektedir.[41] Bu durum bir çalışmada sebzeler (%98), meyveler (%84) süt ve süt ürünleri (%78), et (%32), tahıllar (%28) ve baklagiller (%24) gibi belirli besin gruplarının yetersiz tüketimiyle ilişkilendirilmektedir.[34] Besin ögesi yetersizliklerinin özellikle poliartiküler[16,33] ve ERA[20] alt tiplerinde daha belirgin olduğu belirtilmektedir. Bu durumun, hastalığın aktivitesine bağlı olarak besin ögelerinin gereksinim, emilim veya kullanımında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanabileceği ve beslenme bozuklukları ile büyüme geriliğine katkıda bulunabileceği ileri sürülmektedir.[3] Fakat bazı mikro besin ögesi eksikliklerinin (D vitamini, selenyum, demir gibi) hastalık aktivitesine bağlı mı yoksa bağımsız olarak mı geliştiği net değildir.[1]

Spektrumunun diğer ucunda fazla kilolu ve obez olan (%5-30) JİA'lı çocuklara da rastlanılmaktadır.[24,34,41,42] Yetersiz beslenmenin aksine genel olarak fazla kilololuluk ve obezitenin JİA alt tipi veya hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir.[1,41] Ancak yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışmada başlangıçtaki obezitenin takip sırasında daha kötü hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösteren bulgular yer almaktadır.[43] Ek olarak daha yüksek fiziksel aktivite seviyeleri ile daha az sıklıkta tedavilerin fazla kilololuluk oranlarında azalmaya yardımcı olduğu belirlenmiştir.[18] Dolayısıyla düşük veya yüksek beden kütle indeksine sahip JİA'lı hastalara gerekli beslenme desteğinin verilmesi gerekmektedir.[1,43]

Ayrıca proenflamatuvar sitokinlerin vücut kompozisyonu, iştah düzenleme, eklem tutulumu, enerji harcaması ile kemik büyümesi ve yeniden şekillenmesi üzerindeki etkileri yoluyla da malnütrisyona katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.[41] Tüm bu bulgular, JİA'ya özgü beslenme ile ilişkili kronik durumlara yönelik diyet müdahale çalışmalarının artırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.[1,43]

Büyüme Geriliği ve Kemik Sağlığı

Büyüme geriliği, JİA'lı çocuklarda sık görülen beslenme ile ilişkili sorunlar arasında yer almaktadır. Özellikle poliartiküler ve sistemik JİA'lılar düşük boy uzunluğu ile gecikmiş ergenliğe yatkınlık göstermektedir.[1] Hastalık aktivitesi, enflamasyon, altta yatan yetersiz beslenme, egzersiz süresi ve ilaç tedavisinin yan etkileri (rekombinant insan büyüme hormonu, glukokortikosteroidler) gibi faktörler bu durumun gelişimine katkıda bulunurlar.[1,22] Bu nedenle çocukluk ve ergenlik döneminde büyüme üzerinde etki gösteren beslenmenin rolü dikkat çekmektedir.[44] Optimal büyüme için gerekli olan makro besin ögeleri (karbonhidratlar, proteinler ve yağlar) ve mikro besin ögeleri (demir, kalsiyum, çinko, C, A ve D vitamini) eksikliği büyümenin başlamasını ve/veya büyüme ve kemik gelişiminin ilerlemesini önemli ölçüde geciktirebilir.[45,46]

Tablo 1. JİA'da hastalık ve tedaviye bağlı gelişen beslenme sorunlarına ilişkin çalışmalar

Beslenme sorunu	Çalışma	Hasta sayısı	Yaygın alt tip	Ana sonuçlar
Malnütrisyon	Więch ve ark.[16]	JİA hastaları (n=46), kontrol grubu (n=46)	Poliartiküler	JİA grubunda faz açısı, vücut hücre kütlesi (%) ve kas kütlesi (%) anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Malnütrisyon riski en yüksek poliartiküler hastalardadır
	Lofthouse ve ark.[17]	JİA hastaları (n=22), kontrol grubu (n=22)	Poliartiküler	JİA hastalarının %22,7'sinin boy uzunluğu 3. persentilin altında, %18,1'inin vücut ağırlığı 3. persentilin altındadır. Poliartiküler hastalarda daha fazla malnütrisyon bulgusu belirlenmiştir (ÜOKÇ, KKÇ, vücut yağ %'si, total vücut suyu daha düşük)
Fazla kiloluluk/obezite	Schenck ve ark.[18]	JİA hastaları (n=19.048, NPRD veritabanı 2003-2012)	Sistemik JİA ve ERA	Yüksek doz glukokortikoid kullanımı fazla kiloluluk ile ilişkilidir. Sistemik JİA en yüksek fazla kiloluluk (%21,8) ve obezite (%14,0) oranına sahiptir. Oligoartrit ve poliartiküler JİA'da oran daha düşüktür
Artmış adipozite	Diaz-Cordovés Rego ve ark.[19]	JİA hastaları (n=80), kontrol grubu (n=80)	-	Hastalığı iyi kontrol altında olan JİA hastalarında sağlıklı kontrollerle BKİ ve vücut kompozisyonu açısından fark yoktur. Buna karşın hastalık aktivitesi arttıkça adipozite artmaktadır
Enerji-mikro besin ögesi alımı dengesizliği	Akgün ve ark.[20]	JİA hastaları (n=54), kontrol grubu (n=54)	ERA	JİA'lı hastalarda boy uzunluğu daha düşük, yüksek hastalık aktivitesi ise daha düşük vücut ağırlığı ve BKİ z-skorları ile ilişkilidir. ERA alt grubunda E ve C vitamini ile folat alımı daha düşük, sağlıksız atıştırmalıklardan sağlanan enerji alımı ise daha yüksektir
Büyüme geriliği	Guzman ve ark.[21] (ReACCh-out kohortu)	JİA hastaları (n=1147)	Sistemik JİA	Sistemik JİA'lı çocuklarda kısa boy uzunluğu ve obezite riski daha yüksek bulunmuştur. Uzun süreli kortikosteroid kullanımı ile yüksek hastalık aktivitesi büyüme geriliği ile ilişkilidir
	Zhang ve ark.[22]	JİA hastaları (n=155) (40 büyüme geriliği olan, 115 büyüme geriliği olmayan)	-	Büyüme geriliği prevalansı %25,81'dir. Hastalık süresi 3 yılın üzerinde olması, günlük egzersizin 1 saat altında olması, glukokortikoid kullanımı, seçici beslenme ve aktif hastalık aktivitesi risk faktörlerindendir
	Machado ve ark.[23]	JİA hastaları (n=44), kontrol grubu (n=59)	Poliartiküler JİA	JİA'lı kızlarda BKİ ve boy uzunluğu z-skorları daha düşük bulunmuş, poliartiküler JİA ve glukokortikoid kullanımı kısa boy uzunluğu ile ilişkilendirilmiştir. Glukokortikoid tedavisinin kesilmesinden sonra da düşük boy uzunluğu ve gecikmiş puberte riski devam etmiştir
Dislipidemi ve aterojenik profil	Rodrigues ve ark.[24]	JİA hastaları (n=62)	Sistemik JİA	Hastaların %83,3'ünde dislipidemi saptanmış, HDL-K, LDL-K, Apo B sistemik JİA'da daha yüksek gözlemlenmiştir. ESR ile Apo A-I arasında negatif korelasyon belirlenmiştir
Lipid profili	Yeh ve ark.[25]	JİA hastaları (n=23)	Sistemik JİA	Etanersept tedavisine yanıt veren hastalarda toplam kolesterol, HDL-K ve LDL-K düzeyleri artarken, TG düzeyi ve TC/HDL-K oranı azalmıştır. Yanıt vermeyen hastalarda ise lipid profilinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır
Kardiyovasküler risk	Aranda-Valera ve ark.[26]	JİA hastaları (n=25), kontrol grubu (n=25)	-	Remisyondaki JİA hastalarında TK, TNF-α, IL-6, IL-1β, resistin, visfatin ve VEGF-A düzeyleri yüksek bulunurken, KIMK ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri açısından kontrol grubuyla anlamlı fark saptanmamıştır
Vücut kompozisyonu ve kardiyovasküler risk	Jednacz ve Rutkowska-Sak[27]	JİA hastaları (n=30), kontrol grubu (n=20)	Poliartiküler JİA	JİA grubunda vücut ağırlığı ve BKİ anlamlı derecede düşük bulunmuş, IL-6 düzeyleri yüksek gözlemlenmiştir. Lipid profili, hsCRP, homosistein ve IMK'da ise fark bulunmamıştır

Tablo 1. Devamı

Beslenme sorunu	Çalışma	Hasta sayısı	Yaygın alt tip	Ana sonuçlar
Gastrointestinal semptomlar	Weber ve ark.[28]	JİA hastaları (n=41), kontrol grubu (n=18)	Poliartiküler JİA RF-	Hastaların %39'unda kronik karın ağrısı görülmüştür. JİA grubunda sükroz atılımı yüksek, laktuloz/mannitol oranı farklı değildir
	Gonzalez ve ark.[29]	JİA hastaları (n=97)	ERA	GİS semptomları (karın ağrısı, ishal) en sık ERA alt tipinde görülmüştür. GİS semptomları ile otoantikorlar veya klinik değişkenler (anti-tTG, anti-DGP, p-ANCA, ASCA) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır
	Pichler ve ark.[30]	JİA hastaları (n=33), kontrol grubu (n=35)	Sistemik JİA ve ERA	JİA'lı çocukların %85'inde (28/33) barsak mukozasında enflamasyon saptanmış olup, bu çocukların %17'sinde aktif barsak enflamasyonu, %53'ünde hafif non-spesifik enflamasyon ve %27'sinde eozinofilik infiltrasyon belirlenmiştir İmmünomodülatör kullanımı ile eozinofilik enflamasyon varlığı arasında negatif ilişki saptanmıştır

Anti-tTG: Anti-doku transglutaminaz, Apo: Apolipoprotein, ASCA: Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antikorları, BKİ: Beden kitle indeksi, DGP: Deamine edilmiş gliadin peptidi, ERA: Entezit ile ilişkili artrit, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, GİS: Gastrointestinal sistem, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, hsCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, IL-1β: İnterlökin-1 beta, IMK: İntima-media kalınlığı, JİA: Juvenil idiyopatik artrit, KIMK: Karotis intima-media kalınlığı, KKÇ: Kol kas çevresi, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol, NPRD: Ulusal Pediatrik Romatoloji Veritabanı *(National Pediatric Rheumatology Database)*, p-ANCA: Perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor, RF: Romatoid faktör, TG: Trigliserit, TK: Toplam kolesterol, TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa, ÜOKÇ: Üst orta kol çevresi, VEGF-A: Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A

Yapılan bir sistematik derleme ve meta-analizde uzun süreli beslenme müdahalelerinin çocukların fiziksel büyüme ve gelişimlerini iyileştirdiği belirtilmektedir.[47] Bu nedenle JİA'lı çocuklarda yeterli ve dengeli beslenme önemlidir.

Bununla birlikte JİA'lı çocuklar akranlarına göre fiziksel olarak daha az aktiflerdir ve zamanlarını önemli ölçüde sedanter aktivitelerle geçirmektedirler. Ayrıca, aerobik ve anaerobik egzersiz kapasitelerinde azalma gözlemlenmekte olup bu durum özellikle poliartiküler alt tipinde yaygındır.[17,48] JİA'lı hastaların daha az fiziksel aktivite yapma eğiliminde olmaları, otoimmün hastalıkların iskelet sistemini etkilemesi ve ilaç tedavisinin yan etkileri, kemik mineral yoğunluğu ve içeriğini olumsuz yönde etkileyebilir.[1,49] Ek olarak JİA'lı hastalarda, hastalığın ilk yıllarında 2 standart sapmadan fazla bir boy uzunluğu kaybı gözlemlenmektedir.[50] Bu çerçevede kemik sağlığını iyileştirmek amacıyla JİA'lı çocuklarda takviye müdahaleleri uygulanmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarında kalsiyum ve D vitamini takviyelerinin serum 25-hidroksi-vitamin D [25(OH)D] ve bazı kemik metabolizması belirteçlerini iyileştirebildiği, fakat kemik mineral yoğunluğu ve hastalık aktivitesi üzerindeki etkilerinin tutarlı olmadığı belirtilmektedir.[51-54]

Dislipidemi

Dikkat çekici bir diğer önemli sorun ise JİA hastalarında ilerleyen yaşlarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran dislipideminin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yaygın olmasıdır.[55] JİA'da lipit metabolizması bozukluklarının, kronik enflamatuvar süreç, bazı proenflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımı ve antiromatizmal ilaç tedavisi (özellikle glukokortikoidler) ile ilişkili olabileceği, yetersiz enerji alımı, fiziksel hareketsizlik ve fazla vücut ağırlığı ile kötüleşebileceği düşünülmektedir.[1,55] JİA'nın farklı alt tipleri arasında değerlendirme yapıldığında sistemik formun daha aterojenik bir profil gösterdiği ortaya konmuştur. Bununla birlikte hastaların çoğunda beslenme durumunun tatmin edici olduğu, aterojenik lipit alımının düşük bulunduğu bildirilmektedir.[24] Diğer taraftan farmakolojik ajanların (etanersept, metotreksat gibi) kullanımının dislipidemiye karşı koruyucu bir faktör olabilmesi, beslenmenin etkisinin geri planda kalabileceğini düşündürmektedir.[1] Fakat 2011 yılında Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü tarafından yayınlanan kılavuzlardan sonra literatürde pediatrik dislipidemiye yönelik güncel beslenme önerileri yer almakta ve JİA'lı çocukların lipid profillerinin yönetiminde beslenme önerileri hala önemini korumaktadır.[56] Literatür yağ ve basit karbonhidrat içeriğinin düşük, kompleks karbonhidrat içeriğinin yüksek, suda çözünen posa, bitki stanol/sterolleri ve omega-3 yağ asitleri ile desteklenen bir diyetin uygulanmasını önermektedir. Diyet tedavisinin tek başına değil egzersiz ile birlikte uygulanmasının da çocuklarda lipid profilini iyileştirebileceği belirtilmektedir.[56-58]

Gastrointestinal Semptomlar

JİA hastalarında sağlıklı akranlarına kıyasla gastrointestinal semptomlar daha fazla gözlenmektedir.[59] Gastrointestinal bulgular, enflamasyon, bağışıklık sistemi bozuklukları ve tedaviye bağlı etkilerin karmaşık etkileşimi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular arasında sıklıkla eozinofilik infiltrasyon, karın ağrısı, konstipasyon, ince barsakta aşırı bakteri çoğalması, gastrointestinal enflamasyon, diyare ve barsak disbiyozu yer almaktadır.[1,60] Bununla birlikte ERA hastalarında barsak enflamasyonuna katkıda bulunduğu düşünülen barsak bakterilerine karşı belirgin humoral immün

yanıtların saptanması ve yüksek fekal kalprotektin düzeylerinin bildirilmesi diğer alt tiplere kıyasla daha şiddetli ve daha çeşitli gastrointestinal semptomların görülmesini açıklayabilir.[1,60] Bu gastrointestinal sorunların yönetimine yönelik olarak JİA hastalarında probiyotik uygulamaları değerlendirilmiş; ancak gastrointestinal semptomlar üzerindeki etkinlikleri henüz net olarak ortaya konulamamıştır.[61-63] Bununla birlikte, enflamatuvar artritli hastalarda probiyotik kullanımının ağrının azalması, C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin düşmesi ve yaşam kalitesinin iyileşmesi ile ilişkili olduğunun bildirilmesi, probiyotiklerin klinik yararının tamamen göz ardı edilmemesi gerektiğini düşündürmektedir.[64]

Farmakolojik Tedavinin Beslenme Durumuna Etkileri

Hastalıkla ilişkili beslenme sorunlarına ek olarak, hastalığın yönetiminde temel rol oynayan farmakolojik tedavilerin de beslenme üzerine yan etkileri bulunmaktadır. Örneğin, metotreksat ve NSAİİ'ler hastalarda gastrointestinal semptomlara (karın ağrısı, reflü, diyare, mide bulantısı, iştah azalması, konstipasyon) ve vitamin eksikliklerine (folik asit) yol açabilmektedir. Buna karşın rekombinant insan büyüme hormonu glukoz intoleransına, glukokortikosteroidler ise yağ kütlesi artışı, hiperglisemi ve insülin direncine neden olabilmekte, bu ilaçların yüksek doz kullanımı diabetes mellitus riskini artırabilmektedir.[1,41,65] Bu doğrultuda ilaç tedavisiyle beraber hastanın beslenme durumunu değerlendirmek ve beslenme tedavisini düzenlemek (glukokortikosteroid tedavisinde düşük sodyum, düşük glukoz, düşük enerjili, yüksek proteinli bir diyet gibi) gerekmektedir.[66]

Beslenmenin JİA Üzerine Olası Etkileri

Beslenmenin, epigenetik mekanizmalar yoluyla ve bağışıklık sistemini düzenleyerek otoimmün hastalıkları etkileyebilecek bir çevresel faktör olduğu düşünülmektedir.[3,15] Beslenme modeli, deri ve barsak duvarı gibi fiziksel bariyerlerin nasıl şekilleneceğini, barsak mikrobiyomunun dengesinin nasıl sağlanacağını, makrofajların tehditlere nasıl tepki vereceğini, T ve B hücrelerinin kendi hücrelerini yabancı hücrelerden nasıl ayırt edeceğini ve vücudun bağışıklık dengesini ne kadar etkili bir şekilde koruyacağını etkileyebilmektedir.[67] Bu bağlamda JİA gibi otoimmün veya otoenflamatuvar kökenli hastalıklar için yeterli büyüme ve gelişmeyi destekleyecek, aynı zamanda enflamasyonu azaltmaya ve bağışıklık sistemini desteklemeye yardımcı olabilecek şekilde sağlıklı beslenmenin sağlanması ve eksiklik durumunda besin ögelerinin takviye edilmesi gibi destekleyici önlemlerin alınması önemlidir.[3,10]

Genel Beslenme Önerileri

JİA için önerilen beslenme alışkanlıkları, hangi besinlerin tavsiye edildiği ve hangilerinden kaçınılması gerektiği gibi sorular hastalar tarafından romatologlara sıklıkla sorulmaktadır.[68] Bu nedenle hem aileler hem de uzmanlar tarafından araştırılması önerilse de JİA'lı çocuklarda diyet müdahale çalışmaları oldukça sınırlıdır.[69] Bu çerçevede literatürde JİA üzerinde belirli besinlerin (sebze, meyve gibi) veya besin takviyelerinin (D vitamini, folat, çinko, bakır, kalsiyum, probiyotik, demir gibi) etkileri araştırılmaya çalışılmıştır.[70] JİA tedavisi için tek başına belirli bir diyetin kullanılmasını destekleyen kanıt bulunmamakla birlikte 2021 yılında yayınlanan ACR Kılavuzunda yaşa uygun sağlıklı beslenme önerilerinin temel alınması önerilmektedir.[71] Bu nedenle çocukların ve adölesanların diyetlerinin yeterli makro ve mikro besin ögelerini içermesi, meyve, sebze, posa açısından zengin besinler, deniz ürünleri, yağsız protein kaynakları ve sağlıklı yağlar bakımından zengin olması önerilmektedir. Buna karşın şekerli içecekler, tatlılar, fast food tarzı besinler ve tuz içeriği yüksek gıdaların mümkün olduğunca az tüketilmesi tavsiye edilmektedir.[3,72]

Diyet Modelleri

JİA'nın çocuklarda ve adölesanlarda görülen romatoid artrit (RA) benzeri bir enflamatuvar artrit olduğu düşünüldüğünde, besinlerin etkilerinin yetişkin RA hastalarında olduğu kadar JİA hastalarında da hastalık riskini, aktivitesini ve ilgili komorbiditeleri azaltmada yardımcı olabileceği tahmin edilmektedir.[3,68] Bu doğrultuda, vejetaryen diyetler, glutensiz diyet ve Akdeniz diyetinin (AD) RA hastalarında klinik yarar sağlayabileceğine ilişkin kanıtlar, JİA hastalarında da beslenme tedavilerinin potansiyel rolünün araştırılmasını desteklemektedir.[3,73] Örneğin AD, tam tahıllar, kurubaklagiller, taze meyve ve sebzeler ile zeytinyağı tüketiminin yüksek, balık tüketiminin orta ila yüksek, süt ürünleri tüketiminin orta ve kırmızı et ürünleri tüketiminin düşük olmasıyla karakterize edilen dünya çapında en sağlıklı beslenme modellerinden biri olarak kabul edilmektedir.[74,75] Bu sebeple AD'nin JİA hastalarında da olumlu etkiler gösterebileceği düşünülmektedir.

Anti-enflamatuvar diyetler dahil olmak üzere belirli beslenme modellerinin, JİA'lı çocukların semptomlarında iyileşmeler sağlayabileceği gösterilse de güvenli sonuçlara varmak için henüz yeterli kanıt olmadığı belirtilmektedir.[1] Kanıtlanmış bir diyet önerisinin olmaması hastaları farklı özel diyetleri denemeye yönlendirmektedir.[70] Örneğin, ABD'de yapılan kapsamlı bir çalışmada[76], 261 JİA hastasının, %30'unun özel diyetler uyguladığı, uygulanan diyetler sorgulandığında ise diyet uygulayan bireylerin %66'sının glutensiz diyet, %41'inin anti-enflamatuvar diyet, %25'inin laktozsuz diyet ve %20'sinin de vegan/vejetaryen diyetler uyguladığı belirtilmiştir. Özel diyet uygulayan katılımcıların %50'si semptomlarda iyileşme (antienflamatuvar diyetlerde %50, glutensiz diyetlerde %52 ve laktozsuz diyetlerde %65) bildirmiştir.[76] Bununla birlikte, bu bulgular özbildirime dayalı gözlemsel verilerden elde

edildiğinden, söz konusu diyetlerin etkinliğine ilişkin nedensel bir ilişki kurmak mümkün değildir. Bu nedenle sonuçların, kontrollü müdahale çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir.

Mevcut literatürdeki ilk çalışmalardan birinde tek başına enteral beslenmenin, JİA hastalarında tedavi dönemlerinden sonra birkaç ay boyunca devam eden bir anti-enflamatuvar etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir.[77] Fakat güncel durumda yapılan müdahale çalışmaları ağırlıklı olarak spesifik karbonhidrat diyetine (SCD) dayanmaktadır.[69,78] Monosakkaritler hariç tüm karbonhidrat kaynaklarını sınırlandıran bu beslenme modelinin JİA semptomlarını hem kısa hem de uzun vadede hafifletme potansiyeli barındırdığı belirtilmektedir. Fakat tedaviyi sürdürmenin ebeveynler için pratiklik, çocuklar için ise sosyo-duygusal açıdan zor olduğu vurgulanmaktadır.[69,79] Mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde, dört hafta ile bir yıl arasında değişen uygulama süreleri sonunda SCD'nin hastalık aktivitesi, ağrı, sabah tutukluğu ve fiziksel fonksiyonlarda iyileşme sağlayabileceği gösterilmektedir. Ayrıca eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), CRP ve TNF-α gibi enflamatuvar belirteçlerde azalma ile fekal bütirat başta olmak üzere kısa zincirli yağ asidi düzeylerinde artışa katkıda bulunabileceği bildirilmektedir.[69,78,80] Ancak bu veriler çoğunlukla pilot ve gözlemsel nitelikte çalışmalara dayanmakta olup, örneklem büyüklüklerinin sınırlı olması ve randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği nedeniyle diyetin etkinliğine ilişkin kanıt düzeyleri düşüktür. Diğer taraftan SCD'nin olumsuz etkilerinden de söz edilmektedir. SCD uygulayan çocuklarda vücut ağırlığında azalma görülebilmektedir.[69] Ek olarak SCD'de çoğu besin ögesinin yetersiz alım riski, genel nüfusa göre düşük görünmesine rağmen kalsiyum alımının azalması, doymuş yağ asitleri ve kırmızı et alımının artması gibi bazı beslenme riskleri de bildirilmektedir.[70]

SCD dışında farklı diyet modelleri de sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Yakın zamanda gerçekleştirilen randomize kontrollü bir çalışmada, JİA'lı çocuklarda inek sütü proteini içermeyen diyet uygulamasının, SCD çalışmalarında bildirilenlere benzer şekilde hastalık aktivitesi ve klinik bulgularda iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Bununla birlikte çalışmanın kısa takip süresi, katılımcıların başlangıçta düşük hastalık aktivitesine sahip olması ve diyet uyumunun ebeveyn bildirimine dayanması nedeniyle bulgular dikkatli yorumlanmalıdır.[81] JİA'lı hastalarda uygulanan beslenme müdahalelerine ilişkin çalışmaların temel özellikleri ve başlıca bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Besin Takviyelerinin Kullanımı

JİA'lı hastalarda omega-3 ve omega-6 yağ asitleri, C ve D vitamini, demir, folat, kalsiyum, çinko, magnezyum, koenzim Q10 ve bakır gibi mikro besin ögeleri ile sebze-meyve tüketiminin JİA ile ilişkisi ve olası etkileri araştırılmaktadır.[3,82] Bu besin ögelerinin enflamasyon, hastalık aktivitesi, kemik mineral yoğunluğu ve ilaç yan etkileri üzerinde potansiyel yararlar sağlayabileceği düşünülmektedir ancak yapılan çalışmalar oldukça sınırlı ve sonuçları çelişkilidir.[52,83-86] Örneğin koenzim Q10, zerdeçal ve omega-3 yağ asidi takviyelerinin hastalık aktivitesi ve yaşam kalitesini iyileştirdiği, TNF-α, IL-1 ve malondialdehit düzeylerini azaltırken glutatyon düzeylerini artırdığı bildirilmiştir.[83,85] Ayrıca, omega-3 ve zencefil takviyelerinin tedaviye yanıt oranlarını artırabildiği ve NSAİİ gereksinimini azaltarak standart tedaviye tamamlayıcı katkı

Tablo 2. JİA hastalarında uygulanan beslenme müdahalelerine ilişkin çalışmalar

Çalışma	Ülke	Çalışma tasarımı	Katılımcılar	Uygulanan müdahale	Süre	Başlıca sonuçlar
Berntson[78]	İsveç	Pilot çalışma	9-16 yaşındaki JİA'lı çocuklar (n=15)	Spesifik karbonhidrat diyeti	1 ay	Sabah tutukluğu, ağrı ve CHAQ ile değerlendirilen fiziksel fonksiyon iyileşmiş, TNF-α dahil 9 enflamatuvar protein azalmış ve fekal bütirat artmıştır
Hagström ve ark.[79]	İsveç	Niteliksel alt çalışma	JİA'lı hastalar (n=12) ve ebeveynleri (n=15)	Spesifik karbonhidrat diyeti	1 ay	Ağrı, sabah tutukluğu ve gastrointestinal fonksiyonlarda iyileşme bildirilmiş; ancak diyetin uygulama zorlukları bulunduğu belirtilmiştir
Elwan ve ark.[80]	Mısır	Prospektif, tek kollu girişimsel pilot çalışma	9-16 yaşındaki JİA'lı çocuklar (n=27)	Spesifik karbonhidrat diyeti	En az 1 ay	KZYA (özellikle bütirat), propiyonat, asetat ve valerat düzeylerinde anlamlı artış, sabah tutukluğu, VAS, JADAS27, CHAQ skorları ile ESR ve CRP değerlerinde anlamlı iyileşmeler saptanmıştır
Hagström ve ark.[69]	İsveç	Retrospektif kontrollü çalışma	JİA'lı çocuklar (n=28)	Spesifik karbonhidrat diyeti	1 yıl (16 hasta)	Klinik semptomlarda azalma görülmüş, grup genelinde ilaç kullanımında anlamlı bir değişiklik gözlenmemesine rağmen, 6 hastada diyet sonrası tıbbi müdahale gereksinimi ortadan kalkmıştır
Karouei ve ark.[81]	İran	Randomize kontrollü çalışma	≤16 yaş JİA'lı çocuklar (n=60), kontrol grubu (n=60)	İnek sütü proteini içermeyen diyet	6 ay	Hasta ve hekim VAS, ESR, CRP, sabah tutukluğu süresi, aktif eklem sayısı ve hastalık aktivite skorlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir

CHAQ: Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi *(Childhood Health Assessment Questionnaire),* CRP: C-reaktif protein, ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, JADAS27: Juvenil artrit hastalık aktivite skoru, JIA: Juvenil idiyopatik artrit, KZYA: Kısa zincirli yağ asitleri, TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa, VAS: Vizüel analog skala

sağlayabileceği gösterilmiştir.[84,85] Buna karşın, tüm besin ögesi takviyeleri olumlu sonuçlar vermemektedir. Nitekim D vitamini takviyesinin JİA'lı hastalarda serum 25(OH)D düzeylerini artırdığı, ancak hastalık aktivitesi ve kemik mineral yoğunluğu üzerinde anlamlı bir iyileşme sağlamadığını bildiren çalışma bu duruma bir örnektir.[52] Aynı şekilde folat takviyesinin JİA'da metotreksat ile ilişkili toksisiteleri azaltmak için kullanımına dair kanıtlar zayıf ve sınırlıdır.[86] D vitamini ve folat gibi takviyelere ilişkin bu sonuçların çalışma tasarımlarındaki metodolojik farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünüldüğünden, takviyeler üzerinde etkinlik ve güvenilirliğin değerlendirildiği daha fazla yüksek kaliteli müdahale çalışmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Ek olarak son zamanlarda JİA etiyopatogenezinde disbiyozun ve mikrobiyal düzensizliğin JİA gelişimini tetikleyebileceği veya hızlandırabileceğine dair bulgular, probiyotiklerin de JİA'da destekleyici bir yaklaşım olabileceği fikrini ortaya koymaktadır.[87] *Lactobacillus GG* ve *VSL#3* gibi probiyotiklerin mukozal bariyer mekanizmalarını güçlendirdiği ancak enflamatuvar belirteçlerde çelişkili sonuçların olduğu bildirilmektedir.[62,63] Bununla birlikte JİA'lı hastalarda çeşitli besin takviyelerinin uygulandığı randomize kontrollü çalışmalar ve etkileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. JİA hastalarında besin takviyesi müdahalelerine ilişkin çalışmalar

Çalışma	Ülke	Çalışma tasarımı	Katılımcılar	Uygulanan müdahale	Doz	Süre	Başlıca sonuçlar
Malin ve ark.[63]	Finlandiya	RKÇ	JİA hastaları (n=10), sığır kolostrumu (n=20)	*L. rhamnosus* GG ile plasebo (sığır kolostrumu ya da immün sığır kolostrum tozu)	2×10^{10} KOB	2 hafta	IgA ve IgM salgılayan immün hücre sayısında artış, fekal üreaz aktivitesinde düşüş gözlemlenmiştir. Mukozal bariyer mekanizmasını güçlendirme potansiyeline sahiptir
Lovell ve ark.[51]	Amerika	Çift kör RKÇ	JİA hastaları (n=82), kontrol grubu (n=85)	Kalsiyum ($CaCO_3$) + vitamin D takviyesi ile plasebo + vitamin D	2 × 500 mg $CaCO_3$ tablet + 400 IU/gün vitamin D (her iki grupta)	24 ay	Kalsiyum grubunda total vücut kemik mineral yoğunluğunda artış görülmüştür. Ciddi yan etki bildirilmemiştir. 3 hastada bulantı görülmüştür
Gheita ve ark.[85]	Mısır	Açık etiketli klinik çalışma	JİA hastaları (n=27), kontrol grubu (n=20)	Omega-3 yağ asidi	2 g/gün (kapsül başına 1000 mg omega-3)	3 ay	Aktif eklem sayısı, JADAS-27, CHAQ ve ESR'de anlamlı iyileşme, TNF-α ve IL-1 düzeylerinde anlamlı azalma, hastaların %92,59'unda ACR-Pedi yanıt kriterlerinde iyileşme ve NSAİİ ihtiyacının büyük oranda azaldığı belirtilmiştir
Shukla ve ark.[62]	Hindistan	RKÇ	JİA hastaları (n=23), kontrol grubu (n=23)	VSL#3 probiyotik karışımı *(S. thermophilus, B. breve, B. longum, B. infantis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei ve L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus)*	$1{,}125 \times 10^{11}$ KOB (2 kez)	3 ay	JSpADA skorunda anlamlı fark saptanmamıştır. Probiyotik kullanımı bağışıklık parametrelerinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Yan etkiler açısından anlamlı fark olmamakla birlikte çoğunlukla ishal, karın ağrısı, hafif enfeksiyon ve gaz şikayetleri görülmüştür
Ailioaie ve Ailioaie[88]	Romanya	RKÇ	JİA hastaları (n=18), kontrol grubu (n=18)	Zerdeçal	1,8 g/gün (öğünler ile 3 doz)	9 ay	ACR-Pedi yanıt kriterlerine cevap zerdeçal grubunda anlamlı derecede yüksektir. Tolere edilebilirlik iyi, ciddi yan etki yoktur
Tang ve ark.[52]	Çin	RKÇ	JİA hastaları (n=18), kontrol grubu (n=18)	Oral kolekalsiferol (vitamin D3)	2000 IU/gün	6 ay	Serum 25(OH)D düzeyi deney grubunda anlamlı yükselmiştir. JADAS-27 skorunda veya kemik mineral yoğunluğunda gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tolere edilebilirlik iyi, ciddi yan etki yoktur
Elsherif ve ark.[83]	Mısır	Randomize tek-kör pilot çalışma	JİA hastaları (n=26), kontrol grubu (n=25)	Koenzim Q10	100 mg/gün	3 ay	JADAS-10 skorunda azalma, CHAQ ile ölçülen yaşam kalitesinde %-60 iyileşme, TNF-α'da %-29,1 azalma, MDA'da %-44,4 azalma, GSH'de %12,1 artış gözlemlenmiştir. Hafif yan etkiler bildirilmiştir

Tablo 3. Devamı

Çalışma	Ülke	Çalışma tasarımı	Katılımcılar	Uygulanan müdahale	Doz	Süre	Başlıca sonuçlar
Bozorgvar ve ark.[84]	İran	Üçlü-kör RKÇ	JİA hastaları (n=19), kontrol grubu (n=19)	Zencefil	250 mg toz zencefil kapsülü günde 2 kez (toplam 500 mg/gün)	3 ay	ACR-Pedi yanıt kriterlerine cevap zencefil grubunda anlamlı derecede yüksektir. Fiziksel global değerlendirme, hasta/ebeveyn değerlendirmesi, fonksiyonel yetenek, aktif eklem sayısı, kısıtlı eklem sayısı ve ESR'de anlamlı iyileşme görülmüştür. Tolere edilebilirlik iyi, hafif deri döküntüsü dışında ciddi yan etki yoktur

25(OH)D: 25-hidroksi-vitamin D, ACR-Pedi: Amerikan Romatoloji Koleji Pediatrik Yanıt Kriterleri, *B. breve: Bifidobacterium breve, B. infantis: Bifidobacterium infantis, B. longum: Bifidobacterium longum,* CHAQ: Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi *(Childhood Health Assessment Questionnaire),* ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı, GSH: Glutatyon, IL-1: İnterlökin-1, JADAS: Juvenil Artrit Hastalık Aktivite Skoru, JİA: Juvenil idiyopatik artrit, JSpADA: Juvenil Spondiloartrit Hastalık Aktivite İndeksi, KOB: Koloni oluşturan birim, *L. acidophilus: Lactobacillus acidophilus, L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus: Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus, L. paracasei: Lactobacillus paracasei, L. plantarum: Lactobacillus plantarum,* MDA: Malondialdehit, NSAİİ: Non-steroid antienflamatuvar ilaç, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, *S. thermophilus: Streptococcus thermophilus,* TNF-α: Tümör nekroz faktörü-alfa

Gelecek Perspektifleri

Aşırı kısıtlayıcı diyetler (glutensiz, laktozsuz, SCD vb.) besin ögesi eksikliklerine ve bazı risklere (tedavide gecikme, maliyet vb.) yol açabilmektedir.[71] Bu nedenle JİA hastalarında beslenmenin JİA semptomları ve büyümeyi iyileştirme üzerindeki potansiyel rolünü açıklığa kavuşturmak için iyi tasarlanmış daha fazla müdahale çalışmasına ihtiyaç bulunmaktadır. JİA'nın yönetimi için tıbbi beslenme tedavisinin, besin piramitlerinin ve yaşam tarzı kılavuzlarının geliştirilmesi yararlı olabilir.

Bununla birlikte diyetisyenler, romatologlar ve diğer sağlık profesyonellerinin multidisipliner bir çalışmayla hastaların sağlığını bütüncül bir şekilde iyileştirmeye çaba göstermesi önemli katkılar sağlayacaktır.[1] Sağlık çalışanlarının katkılarının yanı sıra JİA'lı çocukların tedavi sürecinin ve beslenme durumunun yönetiminde ailelerinin özellikle de annelerinin eğitim, danışmanlık ve destek almasının olumlu bir etki sağlayacağı düşünülmektedir.[89]

Sonuç ve Öneriler

Mevcut literatür, JİA'da hastalık aktivitesi ve uygulanan farmakolojik tedavinin beslenme durumunu önemli ölçüde etkilediğini; malnütrisyon, büyüme geriliği, mikro besin ögesi eksiklikleri ve metabolik komplikasyonların hastalığın yönetiminde dikkate alınması gereken sorunlar olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte AD, SCD, glutensiz diyet ve çeşitli besin takviyelerinin hastalık aktivitesi ve semptomlar üzerindeki olası etkilerine ilişkin umut verici bulgular bulunmasına rağmen, mevcut kanıtlar sınırlı sayıda, küçük örneklemli ve metodolojik açıdan heterojen çalışmalara dayanmaktadır. Bu nedenle günümüzde JİA için tek başına önerilebilecek standart bir diyet modeli veya rutin olarak uygulanması önerilen bir besin takviyesi bulunmamaktadır. Bu derlemenin ortaya koyduğu en önemli sonuç, beslenme durumu ile JİA'nın klinik seyri arasında çift yönlü bir ilişkinin bulunduğudur. Bir yandan hastalık ve tedavi süreci beslenme durumunu olumsuz etkileyebilirken, diğer yandan uygun beslenme yaklaşımları hastalık yönetimini destekleyebilecek potansiyele sahiptir. Aile dinamikleri, beslenme alışkanlıklarının değişkenliği ve çocuk ile adölesanlardan uzun dönem veri toplanmasındaki güçlükler bu alandaki araştırmaları sınırlandırmaktadır. Ancak farklı diyet modellerini karşılaştıran müdahale çalışmalarının sayısının artırılması, uzun dönem takipli çalışmaların planlanması ve benzer metodolojik standartların benimsenmesi, mevcut araştırma boşluklarının giderilmesine önemli katkı sağlayacaktır. Klinik uygulamada ise mevcut kanıtlar doğrultusunda diyetisyen işbirliği ile yaşa uygun, yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıklarının desteklenmesi temel yaklaşım olmalıdır. Bu çerçevede sağlıklı beslenme modelleri arasında yer alan AD uygun bir seçenek olarak değerlendirilmektedir.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.A., E.Y., Dizayn: S.A., E.Y., Literatür Arama: S.A., E.Y., Yazan: S.A., E.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, Syrmou V, et al. Nutritional aspects of juvenile idiopathic arthritis: an A to Z for Dietitians. Children (Basel). 2023;10:203.
2. Martini A, Lovell DJ, Albani S, et al. Juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2022;8:5.
3. Zandonadi RP. An overview of nutritional aspects in juvenile idiopathic arthritis. Nutrients. 2022;14:4412.

4. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19:135.

5. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. Joint Bone Spine. 2014;81:112-7.

6. Bansal N, Pasricha C, Kumari P, Jangra S, Kaur R, Singh R. A comprehensive overview of juvenile idiopathic arthritis: from pathophysiology to management. Autoimmun Rev. 2023;22:103337.

7. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31:390-2.

8. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al.; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. J Rheumatol. 2019;46:190-7.

9. Sahin S, Acari C, Sonmez HE, et al. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: a retrospective study, JUPITER. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19:134.

10. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. Balkan Med J. 2017;34:90-101.

11. Özomay Baykal G, Ayduran S, Arık SD, et al. Prevalence of juvenile fibromyalgia syndrome in Turkish patients with juvenile idiopathic arthritis: a multicenter study. ARP Rheumatol. 2025;4:138-44.

12. Horton DB, Shenoi S. Review of environmental factors and juvenile idiopathic arthritis. Open Access Rheumatol. 2019;11:253-67.

13. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. Rheumatol Ther. 2016;3:187-207.

14. Ruperto N, Martini A. Current and future perspectives in the management of juvenile idiopathic arthritis. Lancet Child Adolesc Health. 2018;2:360-70.

15. Zare N, Mansoubi M, Coe S, et al. An investigation into the relationship between nutritional status, dietary intake, symptoms and health-related quality of life in children and young people with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. BMC Pediatr. 2023;23:3.

16. Więch P, Sałacińska I, Bazaliński D, Dąbrowski M. Body composition and phase angle as an indicator of nutritional status in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2018;16:82.

17. Lofthouse CM, Azad F, Baildam EM, Akobeng AK. Measuring the nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis using the bioelectrical impedance method. Rheumatology (Oxford). 2002;41:1172-7.

18. Schenck S, Niewerth M, Sengler C, et al. Prevalence of overweight in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Scand J Rheumatol. 2015;44:288-95.

19. Diaz-Cordovés Rego G, Núñez-Cuadros E, Mena-Vázquez N, et al. Adiposity is related to inflammatory disease activity in juvenile idiopathic arthritis. J Clin Med. 2021;10:3949.

20. Akgün Ö, Eliuz Tipici B, Kahraman IG, et al. Are the nutritional status and growth parameters of children with juvenile idiopathic arthritis akin to their healthy peers? A single-center experience. Nutrition. 2024;124:112439.

21. Guzman J, Kerr T, Ward LM, et al. Growth and weight gain in children with juvenile idiopathic arthritis: results from the ReACCh-out cohort. Pediatr Rheumatol Online J. 2017;15:68.

22. Zhang Y, Song L, Ma W, et al. Risk factors for growth retardation in children with juvenile idiopathic arthritis: a case-control study. BMC Musculoskelet Disord. 2025;26:85.

23. Machado SH, Xavier RM, Lora PS, Gonçalves LMK, Trindade LR, Marostica PJC. Height and sexual maturation in girls with juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr (Rio J). 2020;96:100-7.

24. Rodrigues WDR, Sarni ROS, Fonseca FLA, Araújo A, Len CA, Terreri MT. Biomarkers of lipid metabolism in patients with juvenile idiopathic arthritis: relationship with disease subtype and inflammatory activity. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19:66.

25. Yeh KW, Lee CM, Chang CJ, Lin YJ, Huang JL. Lipid profiles alter from pro-atherogenic into less atherogenic and proinflammatory in juvenile idiopathic arthritis patients responding to anti TNF-α treatment. PLoS One. 2014;9:e90757.

26. Aranda-Valera IC, Arias de la Rosa I, Roldán-Molina R, et al. Subclinical cardiovascular risk signs in adults with juvenile idiopathic arthritis in sustained remission. Pediatr Rheumatol Online J. 2020;18:59.

27. Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Assessment of the body composition and parameters of the cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. Biomed Res Int. 2015;2015:619023.

28. Weber P, Brune T, Ganser G, Zimmer KP. Gastrointestinal symptoms and permeability in patients with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2003;21:657-62.

29. Gonzalez T, Malagon C, Guarnizo P, Mosquera AC, Chila-Moreno L, Romero-Sanchez C. Autoantibodies and gastrointestinal symptoms in Colombian children with juvenile idiopathic arthritis. Curr Rheumatol Rev. 2018;14:163-71.

30. Pichler J, Ong C, Shah N, et al. Histopathological features of gastrointestinal mucosal biopsies in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Res. 2016;79:895-901.

31. World Health Organization. Malnutrition [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition

32. Bacon MC, White PH, Raiten DJ, et al. Nutritional status and growth in juvenile rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1990;20:97-106.

33. Mortensen AL, Allen JR, Allen RC. Nutritional assessment of children with juvenile chronic arthritis. J Paediatr Child Health. 1990;26:335-8.

34. Caetano MC, Ortiz TT, Terreri MT, et al. Inadequate dietary intake of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. J Pediatr (Rio J). 2009;85:509-15.

35. Wahl L, Chillon T, Seemann P, et al. AB0522 Selenium status in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis. 2024;83:1535-6.

36. Talaat HSE, Shafie ES, Ahmed AI, Mohamed MF. Serum levels of zinc and copper in cases of juvenile idiopathic arthritis. J Adv Med Med Res. 2019;30:1-8.

37. Wahl L, Samson Chillon T, Seemann P, et al. Serum selenium, selenoprotein P and glutathione peroxidase 3 in rheumatoid, psoriatic, juvenile idiopathic arthritis, and osteoarthritis. J Nutr Biochem. 2025;135:109776.

38. Boyarchuk O, Kovalchuk N, Synytska V. Dietary and serum magnesium in children with juvenile idiopathic arthritis: a case-control study. Reumatologia. 2026;64:200-8.

39. Zang K, Bhatia R, Xue E, Bennett KJ, Luo KH, Malvankar-Mehta MS. Vitamin D as a modifiable risk factor for juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of observational studies comparing baseline vitamin D in children with JIA to individuals without. Nutr Rev. 2025;83:e1362-71. Erratum in: Nutr Rev. 2025;83:e2147.

40. Gorczyca D, Postępski J, Czajkowska A, et al. The profile of polyunsaturated fatty acids in juvenile idiopathic arthritis and association with disease activity. Clin Rheumatol. 2017;36:1269-79.

41. Martincevic I, Schneider R, Lovell D. Malnutrition in juvenile idiopathic arthritis. In: Ekvall SW, Ekvall VK, editors. Pediatric and adult nutrition in chronic diseases, developmental disabilities, and hereditary metabolic disorders: prevention, assessment, and treatment. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2017:229-34.

42. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Obesity and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2012;10:3.

43. Yıldız Ç, Küçükali B, Kutlar M, et al. The impact of BMI on disease activity and growth outcomes in juvenile idiopathic arthritis. Eur J Pediatr. 2025;184:259.

44. Inzaghi E, Pampanini V, Deodati A, Cianfarani S. The effects of nutrition on linear growth. Nutrients. 2022;14:1752.

45. Soliman AT, Alaaraj N, Noor Hamed, et al. Nutritional interventions during adolescence and their possible effects. Acta Biomed. 2022;93:e2022087.

46. Malone C, Sharif F, Glennon-Slattery C. Growth and nutritional risk in children with developmental delay. Ir J Med Sci. 2016;185:839-46.

47. Shi H, Ren Y, Jia Y. Effects of nutritional interventions on the physical development of preschool children: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. 2023;12:991-1003.

48. Iversen MD, Andre M, von Heideken J. Physical activity interventions in children with juvenile idiopathic arthritis: a systematic review of randomized controlled trials. Pediatric Health Med Ther. 2022;13:115-43.

49. Vasil E, Nesbitt CM, Toomey C, et al. Bone health and physical activity in adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional case-control study. Pediatr Rheumatol Online J. 2024;22:45.

50. Simon D, Lucidarme N, Prieur AM, Ruiz JC, Czernichow P. Linear growth in children suffering from juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy: natural history and effects of growth hormone treatment on linear growth. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14(Suppl 6):1483-6.

51. Lovell DJ, Glass D, Ranz J, et al. A randomized controlled trial of calcium supplementation to increase bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006;54:2235-42.

52. Tang T, Zhang Y, Luo C, Liu M, Xu L, Tang X. Adjunctive vitamin D for the treatment of active juvenile idiopathic arthritis: an open-label, prospective, randomized controlled trial. Exp Ther Med. 2019;18:4921-6.

53. Hillman LS, Cassidy JT, Chanetsa F, Hewett JE, Higgins BJ, Robertson JD. Percent true calcium absorption, mineral metabolism, and bone mass in children with arthritis: effect of supplementation with vitamin D3 and calcium. Arthritis Rheum. 2008;58:3255-63.

54. Carrasco R, Lovell DJ, Giannini EH, et al. Biochemical markers of bone turnover associated with calcium supplementation in children with juvenile rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled intervention trial. Arthritis Rheum. 2008;58:3932-40.

55. Zhao WJ, Deng JH, Li CF. Lipid profiles in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis. Lipids Health Dis. 2023;22:136. Erratum in: Lipids Health Dis. 2023;22:148.

56. Kavey RW. Combined dyslipidemia in children and adolescents: a proposed new management approach. Curr Atheroscler Rep. 2023;25:237-45.

57. Kwiterovich PO Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4200-9.

58. Williams LA, Lewis K, Wilson DP. Nutritional management of pediatric dyslipidemia. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395582/

59. Balcı S, Kisla Ekinci RM, Akay E, et al. Frequency of functional gastrointestinal disorders in children with juvenile idiopathic arthritis. Cukurova Med J. 2020;45:1768-74.

60. Desita S, Tsania N. Understanding gastrointestinal involvement in juvenile idiopathic arthritis: a perspective from within the gut. Formosa J Sci Technol. 2025;4:559-78.

61. Zeng L, Deng Y, He Q, Yang K, Li J, Xiang W, Liu H, Zhu X, Chen H. Safety and efficacy of probiotic supplementation in 8 types of inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis of 34 randomized controlled trials. Front Immunol. 2022;13:961325.

62. Shukla A, Gaur P, Aggarwal A. Effect of probiotics on clinical and immune parameters in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Immunol. 2016;185:301-8.

63. Malin M, Verronen P, Korhonen H, et al. Dietary therapy with Lactobacillus GG, bovine colostrum or bovine immune colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: evaluation of effect on gut defence mechanisms. Inflammopharmacology. 1997;5:219-36.

64. Lowe JR, Briggs AM, Whittle S, Stephenson MD. A systematic review of the effects of probiotic administration in inflammatory arthritis. Complement Ther Clin Pract. 2020;40:101207.

65. Riddle R, Ryser CN, Morton AA, et al. The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Psychol. 2006;31:262-71.

66. Batu ED. Glucocorticoid treatment in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2019;39:13-27.

67. Ruggeri RM, Hrelia S, Barbalace MC. Nutrition and autoimmune diseases. Nutrients. 2025;17:2176.

68. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, Di Franco M. Dietary habits and nutrition in rheumatoid arthritis: can diet influence disease development and clinical manifestations? Nutrients. 2020;12:1456.

69. Hagström N, Öman A, Koochek A, Arnell H, Berntson L. One-year follow-up of a short specific carbohydrate diet intervention in children with juvenile idiopathic arthritis: a retrospectively controlled study with focus on medical burden. Clin Rheumatol. 2025;44:2031-41.

70. Hagström N, Koochek A, Warensjö Lemming E, Öman A, Arnell H, Berntson L. Exploring nutritional risks of the specific carbohydrate diet: food and nutrient intake in children with juvenile idiopathic arthritis. J Nutr Sci. 2025;14:e9.

71. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for nonpharmacologic therapies, medication monitoring, immunizations, and imaging. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022;74:505-20.

72. Corkins MR, Daniels SR, de Ferranti SD, et al. Nutrition in children and adolescents. Med Clin North Am. 2016;100:1217-35.

73. Nikiphorou E, Philippou E. Nutrition and its role in prevention and management of rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev. 2023;22:103333.

74. Farajian P, Zampelas A. Mediterranean diet in children and adolescents. In: Preedy VR, Watson RR, editors. The Mediterranean Diet. Academic Press; 2015. p. 69-80.

75. Peng W, Berry EM, Goldsmith R. Adherence to the Mediterranean diet was positively associated with micronutrient adequacy and negatively associated with dietary energy density among adolescents. J Hum Nutr Diet. 2019;32:41-52.

76. Little EM, Grevich S, Huber JL, et al. Parental perception of dietary intervention in juvenile idiopathic arthritis. J Altern Complement Med. 2019;25:643-7.

77. Berntson L. Anti-inflammatory effect by exclusive enteral nutrition (EEN) in a patient with juvenile idiopathic arthritis (JIA): brief report. Clin Rheumatol. 2014;33:1173-5.

78. Berntson L. A pilot study of possible anti-inflammatory effects of the specific carbohydrate diet in children with juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol Online J. 2021;19:88.

79. Hagström N, Lövestam E, Koochek A, Berntson L. A qualitative evaluation of the specific carbohydrate diet for juvenile idiopathic arthritis based on children's and parents' experiences. Pediatr Rheumatol Online J. 2023;21:127.

80. Elwan SA, Hantash HM, El-Barky AM, et al. Impact of the specific carbohydrate diet on juvenile idiopathic arthritis in an Egyptian cohort. Egypt Rheumatol Rehabil. 2025;52:70.

81. Karouei SFH, Javadi V, Mansouri M, et al. Effects of a cow's milk protein-free diet as an adjunct to standard therapy in juvenile idiopathic arthritis: a randomized controlled study. BMC Rheumatol. 2026;10:62.

82. Elsherif NN, Shawki MA, Shousha GA, Sabri NS. The potential therapeutic benefit of anti-inflammatory and antioxidant supplements as adjuvant therapy in juvenile idiopathic arthritis: a comprehensive review. Arch Pharm Sci Ain Shams Univ. 2025;9:542-62.

83. Elsherif N, Shousha G, Ali Sabri N, Shawki M. Promising efficacy of coenzyme Q10 supplementation as adjunctive therapy in juvenile idiopathic arthritis: a randomized-controlled pilot study. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2026;48:388-95.

84. Bozorgvar M, Akhgari A, Malek A, et al. Ginger supplementation in children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: a triple-blind randomized clinical trial. Avicenna J Phytomed. 2026;16:410-9.

85. Gheita T, Kamel S, Helmy N, El-Laithy N, Monir A. Omega-3 fatty acids in juvenile idiopathic arthritis: effect on cytokines (IL-1 and TNF-α), disease activity and response criteria. Clin Rheumatol. 2012;31:363-6.

86. Killeen OG, Gardner-Medwin JM. In juvenile idiopathic arthritis, is folate supplementation effective against methotrexate toxicity at the expense of methotrexate's efficacy? Arch Dis Child. 2006;91:537-8.

87. Kindgren E, Ahrens AP, Triplett EW, Ludvigsson J. Infant gut microbiota and environment associate with juvenile idiopathic arthritis many years prior to disease onset, especially in genetically vulnerable children. EBioMedicine. 2023;93:104654.

88. Ailioaie C, Ailioaie LM. FRI0726-HPR study on the efficacy of curcumin therapy in early stages of juvenile oligoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018;77:1810-1.

89. Aboelela E, Ahmed M, El Behidy R, EL-Dakhakhny A. Effect of intervention program on maternal participation for management and nutritional status of children with juvenile idiopathic arthritis. Assiut Sci Nurs J. 2024;12:95-107.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Derleme / Review

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.85047
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):227-234

Sistemik lupus eritematozus hastalarında akciğer tutulumu tedavisi

Treatment of pulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus

Berna Yurttaş[1], Tuba Demirci Yıldırım[2], Neslihan Yılmaz[3]

[1]Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Sistemik lupus eritematozus (SLE), çoklu organ tutulumuyla seyreden kronik bir otoimmün hastalık olup, izlem sırasında olguların bir kısmında pulmoner tutulum gelişebilmektedir. Akciğer tutulumu; plevra, parankim, vasküler yapılar, hava yolları veya diyaframı etkileyebilen ve asemptomatik bulgulardan yaşamı tehdit eden akut tablolara kadar uzanan geniş bir klinik spektrumda izlenmektedir. Bu derlemede, SLE'ye bağlı pulmoner tutulumların tedavisine ilişkin kanıtlar sistematik literatür taraması ile değerlendirilmiştir. Mevcut literatürde, lupus ilişkili pulmoner tutulumların tedavisine yönelik randomize kontrollü çalışmaya rastlanmamaktadır. Tedavi yaklaşımlarına ilişkin veriler büyük ölçüde gözlemsel çalışmalar ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Çalışmaların çoğunda, tüm pulmoner tutulum paternlerinde birinci basamak tedavide kortikosteroidlerin etkin olduğu bildirilmekle birlikte, kortikosteroidlerin kullanım dozu ve süresi ile ikinci basamak immünosüpresif ajanların tedavideki yerine ilişkin kanıtların sınırlı olduğu görülmektedir. Tutulum paternine özgü ve kanıta dayalı tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi için prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, pulmoner tutulum, diffüz alveolar hemoraji, interstisyel akciğer hastalığı, plevral tutulum, *shrinking lung* sendromu

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by multisystem involvement, in which pulmonary manifestations may develop during the disease course. Pulmonary involvement may affect the pleura, lung parenchyma, vasculature, airways, or diaphragm and presents with a broad clinical spectrum ranging from asymptomatic findings to life-threatening conditions. In this review, the available evidence regarding the treatment of SLE-related pulmonary involvement was evaluated through a systematic literature search. According to the current literature, no randomized controlled trials specifically addressing the treatment of lupus-related pulmonary involvement are available. Treatment strategies are largely based on observational studies and expert opinion. Although corticosteroids are reported to be effective as first-line therapy across all patterns of pulmonary involvement, evidence regarding the optimal dose and duration of corticosteroid therapy, as well as the role of second-line immunosuppressive and biologic agents, remains limited. Prospective and controlled studies are needed to establish evidence-based, pattern-specific treatment approaches.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, pulmonary involvement, diffuse alveolar hemorrhage, interstitial lung disease, pleural involvement, shrinking lung syndrome

Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında akciğer tutulumu sık karşılaşılan bir klinik sorun olmakla birlikte, tedavisine yönelik literatürde sınırlı sayıda gözlemsel çalışma bulunmaktadır. Mevcut çalışmalar, birinci basamak tedavide kortikosteroidlerin etkili olabileceğini düşündürmekte; ancak ikinci basamak immünosüpresif ajanların tedavideki yeri ve tedavi süresine ilişkin kanıtlar yetersiz olduğu görülmektedir. Bu nedenle, lupus ilişkili akciğer tutulumlarında kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarının belirlenebilmesi için prospektif ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.

SLE, çoklu organ tutulumuyla seyreden kronik bir otoimmün hastalıktır. Hastalık seyri sırasında olguların yaklaşık %50-70'inde, primer hastalık aktivitesi ya da enfeksiyon ve ilaçlara bağlı sekonder nedenler sonucunda solunum sistemi tutulumu gelişmektedir. Solunum yolları, akciğer parankimi,

İletişim / Correspondence: Dr. Berna Yurttaş,
Tekirdağ Dr. İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: bernayurttasmd@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6096-0340
Geliş Tarihi / Received: 16.02.2026 **Kabul Tarihi / Accepted:** 26.10.2026 **Epub:** 30.10.2026 **Yayın Tarihi / Publication Date:** 19.11.2026

Atıf / Cite this article as: Yurttaş B, Demirci Yıldırım T, Yılmaz N. Treatment of pulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):227-234

Copyright© 2026 Yazar(lar). Türk Romatoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

pulmoner vasküler yapılar, plevra ve diyafram en sık etkilenen anatomik yapılardır. Pulmoner tutulum; asemptomatik plevral efüzyondan, akut lupus pnömoniti (ALP) ve diffüz alveolar hemoraji (DAH) gibi yaşamı tehdit eden tablolara kadar geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkabilmektedir.[1,2]

Pulmoner tutulum görece sık görülmesine karşın, çoğunlukla diğer organ tutulumlarıyla birlikte seyretmesi ve SLE'nin klinik heterojenitesi nedeniyle, bu alanda spesifik olarak tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mevcut kanıtlar ağırlıklı olarak olgu raporları, olgu serileri ile gözlemsel ve retrospektif kohort çalışmalarından elde edilmiştir.

Bu nedenle SLE'ye bağlı pulmoner tutulumların tedavisi büyük ölçüde klinik prezentasyon, tutulum paterni ve eşlik eden organ hasarına göre bireyselleştirilmekte; tedavi stratejileri mevcut sınırlı kanıtlar, uzman görüşleri ve benzer enflamatuvar akciğer hastalıklarından elde edilen deneyimler doğrultusunda şekillenmektedir.

Gereç ve Yöntemler

Bu anlatısal derlemede, SLE hastalarında pulmoner tutulumun tedavisine ilişkin mevcut kanıtları değerlendirmek amacıyla sistematik bir literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Tarama PubMed/MEDLINE veri tabanı kullanılarak; "SLE OR lupus" AND "lung OR serositis OR infiltration OR pneumonitis OR pleuritis OR interstitial lung disease OR alveolar hemorrhage OR shrinking lung" AND "treatment OR glucocorticoid OR anti-inflammatory agents OR hydroxychloroquine OR methotrexate OR leflunomide OR calcineurin inhibitors OR cyclosporine OR tacrolimus OR voclosporin OR azathioprine OR mycophenolate OR cyclophosphamide OR rituximab OR belimumab OR abatacept OR biologic OR intravenous immunoglobulin OR plasma exchange OR plasmapheresis OR immunoadsorption OR anifrolumab OR obinutuzumab OR ofatumumab OR ocrelizumab OR tocilizumab OR secukinumab OR ustekinumab OR tofacitinib OR baricitinib OR upadacitinib OR deucravacitinib" anahtar kelimeleri ile yapılmıştır.

Araştırma sorusu olarak SLE hastalarında pulmoner tutulumun tedavisine yönelik kanıtları belirleme ve değerlendirme *Population, Intervention, Comparison, Outcome* çerçevesine uygun olarak yapılandırılmıştır. Ocak 1980-Aralık 2024 tarihleri arasında yayımlanmış, İngilizce dilinde ve pulmoner tutulum tedavisine ilişkin klinik verileri içeren çalışmalar değerlendirmeye alınmıştır. Hayvan deneyleri, *in vitro* çalışmalar, editoryal yazılar, mektuplar, pulmoner tutulum içermeyen yayınlar ve İngilizce dışındaki dillerde yayımlanmış çalışmalar dışlama kriterleri arasında yer almıştır. Çalışmalar arasındaki klinik ve metodolojik heterojenite nedeniyle meta-analiz yapılmamıştır. Literatür taraması sürecinde çalışmaların taranması ve uygunluk değerlendirmeleri *Rayyan AI* çevrim içi sistematik derleme platformu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar, iki bağımsız araştırmacı (T.D.Y. ve B.Y.) tarafından başlık/özet ve tam metin düzeyinde incelenmiş, nihai değerlendirme üçüncü araştırmacı (N.Y.) tarafından yapılmıştır.

Tarama sonucunda toplam 2233 kayıt saptanmış; başlık ve özet taraması sonrasında 2177 çalışma dışlanmıştır. Tam metin değerlendirmesi yapılan 56 çalışma nihai analize dahil edilmiştir. Bu çalışmalar; bir randomize kontrollü çalışma (abatasept), 12 gözlemsel/retrospektif çalışma ve 23 olgu bildirimi/serisinden oluşmaktadır (Şekil 1). Bunun dışında 20 adet derleme literatür taramasında kaçırılmış primer çalışmaları bulmak ve tartışma bölümünde literatürü karşılaştırmak için kullanılmıştır. Tarama esnasında *shrinking lung* sendromu (SLS), organize pnömoni gibi çok nadir durumlar için olgu bildirimleri dahil edilmiştir.

Sonuçlar

SLE ilişkili pulmoner tutulumların tedavisinde kullanılan ajanlar, ilgili çalışmaların özellikleri ve mevcut kanıtların özeti Tablo 1'de sunulmuştur.

1. Diffüz Alveolar Hemoraji (DAH)

SLE hastalarında, nadir görülen (%0,2-5,4) bir tablo olan DAH, alveoler kapillerlerin hasarına bağlı olarak alveol boşluklarına yaygın kanama ile karakterize, hızlı gelişen ve yaşamı tehdit edebilen bir pulmoner komplikasyondur. Klinik olarak ani gelişen dispne, hipoksemi ve hastaların yarısında hemoptizi ile kendisini gösterebilmektedir. Hemoglobin değerinde ani düşme, karbon monoksit difüzyon kapasitesinde artış ve radyolojik olarak bilateral alveoler infiltrasyonların görülmesi tanı koymada yardımcı bulgulardır. SLE ilişkili DAH, genellikle hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkmakta ve özellikle antifosfolipid antikor pozitifliği ve renal tutulum ile seyretmektedir. Yüksek hastalık aktivitesi, mekanik ventilasyon gereksinimi, eşlik eden enfeksiyon varlığı ve böbrek yetmezliği, artmış mortalite ile ilişkili faktörler arasında yer almaktadır.[3-9]

Düşük insidansı nedeniyle, SLE ilişkili DAH tedavisine yönelik randomize kontrollü çalışma bulunmamakta; mevcut tedavi yaklaşımları ağırlıklı olarak olgu serileri ve gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmalarda, birinci basamak tedavide çoğunlukla yüksek doz kortikosteroidlerin tercih edildiği, seçilmiş olgularda siklofosfamid (SF), plazmaferez, rituksimab, azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve intravenöz immünoglobinlerin kullanıldığı rapor edilmiştir.[10-24] Kortikosteroid dozu ile ilgili literatürde net bir kanıt bulunmamakla birlikte, olgu serilerinde hastaların tamamına yakınında yüksek doz pulse intravenöz steroid kullanıldığı (1 gr/gün) görülmekte[13-15,18-24] ve küçük ölçekli bir çalışmada düşük doz steroide üstün olduğu bildirilmektedir.[21]

Yüksek doz kortikosteroid tedavisine ek olarak SF kullanmanın prognozu iyileştirdiğini gösteren veriler mevcuttur.[9,10,20-22] En büyük örneklemli, 94 hastayı içeren retrospektif bir

çalışmada, kortikosteroid tedavisine SF eklenmesinin surviyi olumlu etkilediği ifade edilmiştir.[20] Ancak, SF dozu ve uygulama şemasına ilişkin net bir görüş birliği bulunmamaktadır. Plazmaferez tedavisi için yapılmış randomize kontrollü çalışma olmamakla beraber, mevcut çalışmalarda çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir. Retrospektif çalışma ve olgu serisinde tek başına plazmaferez uygulanan hastalarda prognozun, immünosüpresif tedavi ile kombine edilen plazmaferez uygulamalarına kıyasla daha kötü olduğu bildirilmiştir.[12,15] Bir başka olgu serisinde ise plazmaferez kullanımının sağkalımı arttırmadığı belirtilmiştir.[18] Bu nedenle, DAH tedavisinde plazmaferezin etkinliğine ilişkin olumlu bir kanıt olmadığı söylenebilir.

Rituksimab kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda olgu serisi bulunmakta olup, bu çalışmalarda rituksimabın iyi tolere edildiği ve etkili olabileceği bildirilmiştir.[12,22,24] Benzer şekilde, olgu raporlarında dirençli olgularda rituksimabın etkin ve güvenli olduğu rapor edilmiştir.[16,22,24] SLE ilişkili DAH tedavisinde mikofenolat mofetil ve azatiyoprin kullanımına ilişkin sınırlı sayıdaki çalışmalarda, bu ajanların tek başına steroid tedavisine kıyasla daha etkili olabileceği bildirilmiştir.[15,17] Dirençli ve eşlik eden enfeksiyon varlığı bulunan hastalarda intravenöz immünoglobin tedaviye eklenebilir; ancak etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır.[12,17,18,20] Belimumab, abatasept ve anifrolumabın DAH tedavisindeki rolüne ilişkin yayımlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

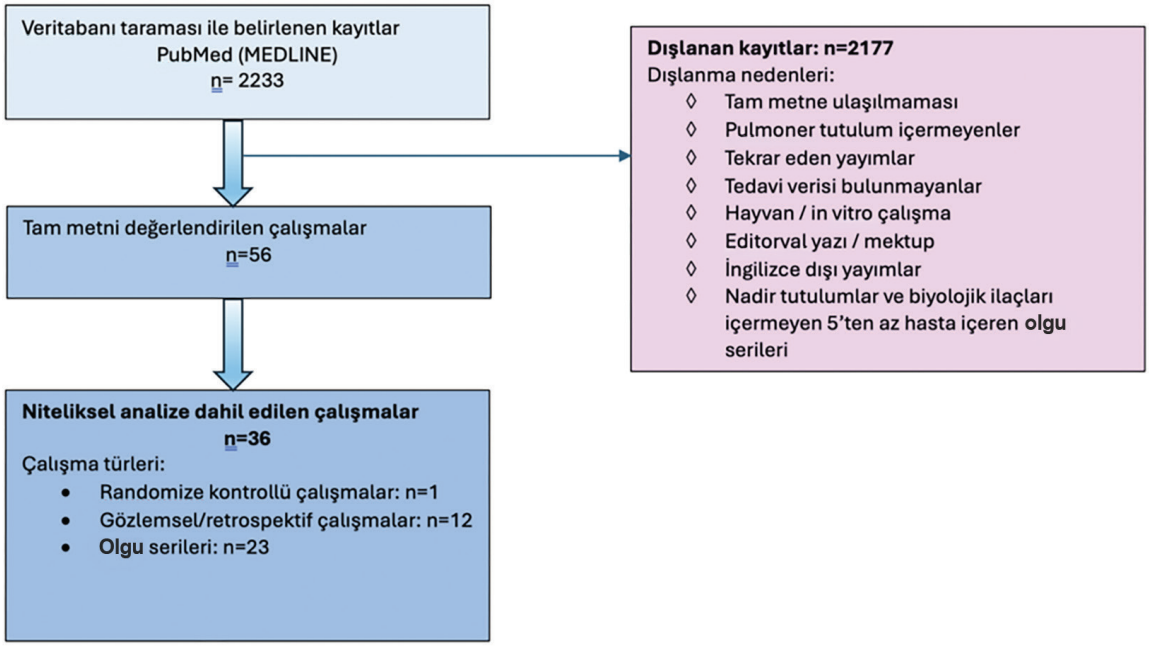
2. İnterstisyel Akciğer Tutulumu

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), bağ dokusu hastalıklarında sık görülmesine karşın, SLE seyrinde daha nadir (%3,5) olup, genellikle hafif ve yavaş progresyon gösteren bir klinik tablo ile karakterizedir.[25] SLE ilişkili İAH gelişimi; uzun hastalık süresi, ileri yaş, erkek cinsiyet ve Raynaud fenomeni gibi klinik özelliklerin yanı sıra anti-U1 ribonükleoprotein pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur.[26-28] Klinik ve radyolojik özellikler, diğer bağ dokusu hastalıklarına eşlik eden İAH tablolarına benzerlik göstermekle birlikte, ağır solunumsal yetmezlik nadirdir ve olguların çoğunda hastalık zaman içinde stabil seyretmektedir. İnterstisyel tutulum en sık non-spesifik interstisyel pnömoni ve organize pnömoni paternleri şeklinde izlenirken, olağan interstisyel pnömoni daha nadir olarak bildirilmektedir.

SLE ilişkili İAH tedavisine yönelik literatürde kontrollü ve geniş ölçekli çalışmalar bulunmamakta olup, mevcut veriler çoğunlukla sınırlı hasta sayısına sahip olgu serilerine dayanmaktadır.[29-36] Mevcut literatürde birinci basamak tedavi olarak orta-yüksek doz kortikosteroidler (0,5-1 mg/kg/gün) ön planda yer almakta, ancak optimal doz ve tedavi süresi konusunda net bir öneri bulunmamaktadır.[32-36] Dirençli veya ağır olgularda kortikosteroid tedavisine; SF, azatiyoprin, mikofenolat mofetil veya rituksimab gibi ikinci basamak immünosüpresif ajanların eklenmesi uzman görüşü düzeyinde önerilmekte olup, bu ajanların etkinliği, birbirine üstünlüğü ve ideal tedavi süresi konusunda kanıta dayalı veri yetersizdir.[29-37]

3. Plevral Tutulum

SLE, plevrayı en sık tutan otoimmün romatizmal hastalıklar arasında yer almaktadır. SLE sınıflama kriterleri içinde de yer alan plevral tutulum, lupus hastalarında en sık görülen solunum sistemi bulgusu olup, hastaların yaklaşık %30-50'sinde hastalık seyrinin herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir.[27,38,39] Klinik olarak sıklıkla plöritik göğüs ağrısı veya asemptomatik



Şekil 1. Sistemik lupus eritematozus hastalarında pulmoner tutulumun tedavisine yönelik literatür taramasında çalışmaların seçim süreci

Tablo 1. Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda pulmoner tutulumların tedavisinde kullanılan ilaçlar

Tutulum tipi	Tedavi	Çalışma sayısı (çalışma tipi)	Total hasta sayısı	Yorum
DAH	Pulse veya yüksek doz (1 mg/kg/gün) glukokortikoid	13 (2 gözlemsel, 3 retrospektif, 8 olgu serisi)	319	Akut tedavide hastaların tamamına yakınında ilk seçenek olarak kullanılmış; küçük ölçekli bir çalışmada düşük doz kortikosteroide üstün olduğu bildirilmiştir.
	Siklofosfamid	11 (2 gözlemsel, 1 retrospektif, 8 olgu serisi)	299	Yüksek doz kortikosteroid tedavisine eklenmesinin prognozu iyileştirebileceğini gösteren veriler mevcuttur; ancak optimal doz ve uygulama şeması net değildir.
	Plazmaferez	9 (2 gözlemsel, 2 retrospektif, 7 olgu serisi)	276	Mevcut çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiş olup, etkinliğine ilişkin olumlu ve tutarlı kanıt bulunmamaktadır.
	Rituksimab	3 (1 retrospektif, 2 olgu serisi)	74	Sınırlı sayıdaki olgu serilerinde iyi tolere edildiği ve etkili olabileceği bildirilmiştir.
	Azatiyoprin	3 (1 gözlemsel, 2 olgu serisi)	38	Sınırlı sayıdaki çalışmalarda kortikosteroid tedavisine eklenmesinin tek başına kortikosteroid kullanımına kıyasla daha etkili olabileceği bildirilmiştir.
	Mikofenolat mofetil	1 olgu serisi	24	Sınırlı verilerde kortikosteroid tedavisine eklenmesinin tek başına kortikosteroid kullanımına kıyasla daha etkili olabileceği bildirilmiştir.
	İntravenöz immünoglobin	4 (2 retrospektif, 2 olgu serisi)	139	Özellikle dirençli ve eşlik eden enfeksiyonu bulunan olgularda tedaviye eklenebileceği bildirilmiş olmakla birlikte, etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır.
İAT	Orta-yüksek doz steroid (0,5-1 mg/kg/gün)	3 (1 prospektif, 2 olgu serisi)	29	Birinci basamak tedavide orta-yüksek doz kortikosteroidler ön plandadır; ancak optimal doz ve tedavi süresine ilişkin net bir öneri bulunmamaktadır.
	Siklofosfamid	2 olgu serisi	8	Dirençli veya ağır olgularda kortikosteroid tedavisine ek olarak kullanılabilmektedir; ancak etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır.
	Azatiyoprin	2 olgu serisi	8	Dirençli veya ağır olgularda kortikosteroid tedavisine ek olarak kullanılabilmektedir; ancak etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır.
	Mikofenolat mofetil	3 (2 gözlemsel, 1 olgu serisi)	7	Dirençli veya ağır olgularda kortikosteroid tedavisine ek olarak kullanılabilmektedir; ancak etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır.
	Rituksimab	1 gözlemsel	4	Dirençli veya ağır olgularda kortikosteroid tedavisine ek olarak kullanılabilmektedir; ancak etkinliğine ilişkin kanıtlar sınırlıdır.
PT	Düşük/orta doz steroid	2 olgu serisi	5	Sınırlı sayıdaki olgu serilerinde kortikosteroid tedavisine genellikle hızlı ve belirgin klinik yanıt alındığı bildirilmiştir.
	Hidroksiklorokin	1 olgu serisi	1	Steroid tedavisine yanıtın yetersiz olduğu veya nüks gelişen olgularda ikinci basamak tedavi olarak kullanımına ilişkin sınırlı olgu bildirimleri mevcuttur; etkinliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir.
	Azatiyoprin	1 olgu serisi	1	Steroid tedavisine yanıtın yetersiz olduğu veya nüks gelişen olgularda ikinci basamak tedavi olarak kullanımına ilişkin sınırlı olgu bildirimleri mevcuttur; etkinliği sistematik olarak değerlendirilmemiştir.
	Rituksimab	1 olgu bildirisi	1	Konvansiyonel tedavilere dirençli olgularda klinik iyileşme bildirilmiş olmakla birlikte, kanıtlar olgu düzeyinde ve yetersizdir.
SLS	Orta-yüksek doz steroid (0,5-1 mg/kg)	6 (2 retrospektif, 4 olgu serisi)	40	Sınırlı sayıdaki çalışmada ilk basamak tedavi olarak tercih edildiği ve genellikle iyi klinik yanıt alındığı bildirilmiştir; optimal doz ve tedavi süresi net değildir.
	Metotreksat	3 (2 retrospektif, 1 olgu serisi)	21	İkinci basamak tedavide kullanımına ilişkin sonuçlar çelişkili olup, kortikosteroid tedavisine eklenmesine yönelik net bir öneri bulunmamaktadır.
	Azatiyoprin	3 (1 retrospektif, 2 olgu serisi)	25	İkinci basamak tedavide kullanımına ilişkin sonuçlar çelişkili olup, kortikosteroid tedavisine eklenmesine yönelik net bir öneri bulunmamaktadır.

Tablo 1. Devamı				
Tutulum tipi	**Tedavi**	**Çalışma sayısı (çalışma tipi)**	**Total hasta sayısı**	**Yorum**
SLS	Mikofenolat mofetil	1 olgu serisi	15	Kullanımına ilişkin veriler sınırlı olup, kortikosteroid tedavisine eklenmesine yönelik net bir öneri bulunmamaktadır.
	Siklofosfamid	4 (1 retrospektif, 3 olgu serisi)	35	İkinci basamak tedavide kullanımına ilişkin sonuçlar çelişkili olup, kortikosteroid tedavisine eklenmesine yönelik net bir öneri bulunmamaktadır.
	Rituksimab	2 olgu serisi	19	Dirençli olgularda potansiyel yarar bildiren sınırlı sayıda olgu raporu bulunmaktadır.
ALP	Yüksek doz steroid (1 mg/kg/gün)	1 olgu serisi	12	Tek bir olgu serisinde tüm hastalarda akut tedavide kullanılmıştır; kontrollü etkinlik verisi bulunmamaktadır.
	Azatiyoprin	1 olgu serisi	12	Steroid tedavisine ek olarak kullanılmış olmakla birlikte, azatiyoprinin ek katkısını değerlendiren karşılaştırmalı veri bulunmamaktadır.
ALP: Akut lupus pnömoniti, DAH: Diffüz alveolar hemoraji, İAT: İnterstisyel akciğer tutulumu, PT: Plevral tutulum, SLS: *Shrinking lung* sendromu				

seyreden bu tutulum, çoğu olguda hastalık aktivitesi ile paralellik göstermektedir.

SLE ilişkili plevral tutulumun tedavisine yönelik literatürde kontrollü ve geniş ölçekli çalışmalar bulunmamakta olup, mevcut veriler ağırlıklı olarak olgu serileri ve olgu bildirimlerine dayanmaktadır. Bu çalışmaların sonuçları, kortikosteroid tedavisine genellikle hızlı ve belirgin bir yanıt alındığını göstermektedir.[40,41]

Steroid tedavisine yanıtın yetersiz olduğu veya nükslerin geliştiği olgularda ikinci basamak tedavi olarak hidroksiklorokin ve azatiyopurin kullanımına ilişkin olgu bildirimleri mevcut olmakla birlikte, bu ajanların etkinliğini sistematik olarak değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Son yıllarda yayımlanan sınırlı sayıda olgu serisinde, konvansiyonel tedavilere dirençli olgularda rituksimab kullanımının klinik iyileşme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[42] Ancak bu bulgular düşük hasta sayıları ile sınırlı olup, rituksimabın etkinliği, uygun hasta seçimi ve optimal tedavi süresi konusunda net çıkarımlar yapılmasına olanak tanımamaktadır. Plevral tutulumun tedavisi ile ilgili tek randomize kontrollü çalışmada; hayatı tehdit etmeyen tutulumu olan lupus hastalarında abatasept ile plasebo karşılaştırılmış ve hastalık alevlenmesini azaltmada fark bulunamamıştır, ancak çalışmada serözit açısından alt grup analizi yapılmamıştır.[43]

Sonuç olarak, SLE ilişkili plevral tutulumun tedavisi günümüzde büyük ölçüde klinik deneyime dayalı olarak bireyselleştirilmekte; etkinliği ve güvenliği değerlendirecek ileri düzey, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4. *Shrinking Lung* Sendromu (SLS)

SLE hastalarında nadir görülen bir pulmoner komplikasyon olan SLS, hastaların yaklaşık %0,5-1,1'inde ortaya çıkmaktadır. SLS; akciğer parankiminde interstisyel tutulum veya plevral efüzyon olmaksızın gelişen, diyafragmatik disfonksiyon ile ilişkili restriktif tip solunum fonksiyon bozukluğu ve progresif akciğer volüm kaybı ile karakterizedir. Radyolojik incelemelerde diyafram elevasyonu ve azalmış akciğer hacimleri izlenirken, solunum fonksiyon testlerinde belirgin restriktif patern saptanmaktadır. SLE seyrinin herhangi bir döneminde gelişebilen SLS, klinik olarak en sık progresif dispne ve plöritik tarzda göğüs ağrısı ile kendini göstermektedir.[44] Patogenez tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte; mikroatelektazi, diyafram kas disfonksiyonu, frenik sinir tutulumu ve mononöropati gibi mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca kronik plevral enflamasyonun diyafragmatik hareketleri kısıtlayarak tabloya katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir.[44,45]

SLS'nin tedavisine yönelik literatürde kontrollü ve geniş ölçekli çalışmalar bulunmamaktadır; mevcut veriler ağırlıklı olarak olgu serileri ve olgu bildirimlerine dayanmaktadır. Bu çalışmalarda, hastaların büyük çoğunluğunda orta-yüksek doz kortikosteroidlerin (0,5-1 mg/kg/gün) tercih edildiği ve tedaviye genellikle iyi klinik yanıt alındığı bildirilmektedir.[44-52] Bununla birlikte, optimal steroid dozu ve tedavi süresine ilişkin net bir uzlaşı henüz mevcut değildir.

Olgu bildirimlerinde, hastaların yaklaşık yarısında steroid azaltıcı ajan olarak metotreksat, azatiyoprin, mikofenolat mofetil, SF ve rituksimab kullanıldığı bildirilmiştir.[46,49,51,53] Bununla birlikte, retrospektif çalışmalarda ikinci basamak immünosüpresif tedavilerin etkinliğine ilişkin sonuçlar çelişkili olup, kortikosteroid tedavisine ek immünosüpresif ajan başlanmasına yönelik net bir öneri bulunmamaktadır.[46,49] Steroid tedavisine yanıtsız olgularda SF, metotreksat ve azatiyopurinin etkinliği belirsizliğini korurken, dirençli olgularda rituksimab kullanımının potansiyel faydasına işaret eden sınırlı sayıda olgu raporu mevcuttur.[53-56]

Farmakolojik tedavilere ek olarak, inhale β-agonistler, oral teofilin ve pulmoner fizyoterapinin diyafragmatik kas gücünü

artırarak ve solunum mekaniklerini iyileştirerek semptomatik fayda sağlayabileceğine dair sınırlı veriler bulunmaktadır.[44,51]

5. Akut Lupus Pnömoniti (ALP)

ALP, SLE'li hastalarda nadir (%1-12) görülen fakat mortalitesi yüksek bir tutulum tipidir. Ani başlayan ateş, öksürük, dispne, hipoksi ve takipne en sık semptomlardır. Radyolojik olarak bilateral diffüz infiltratlar ve biyopside diffüz alveolar hasar, hiyalen membranlar, vaskülit, damar duvarında kompleman ve immünoglobin depozitler ve mononükleer hücre infiltratları görülür.[22] Akut pnömonit tedavisinde randomize kontrollü veya geniş hasta sayısına sahip çalışma bulunmamaktadır, literatür verisi olgu bildirileri ile sınırlıdır. Literatürdeki en geniş 12 hastalık bir olgu serisinde; tüm hastalar yüksek doz steroid ile tedavi edilmiş, 7 hastada ilaveten azatiyoprin kullanıldığı belirtilmiştir. Bu tedavilere rağmen 14 aylık mortalitenin %50 olduğu bildirilmiştir. Gruplar arası azatiyoprin kullanımının etkisi karşılaştırılmamıştır.[57]

SLE seyrinde pulmoner tutulum, geniş bir klinik spektrumda ortaya çıkabilen ve prognozu belirgin biçimde etkileyen önemli bir hastalık bileşenidir. Mevcut kanıtlar sınırlı olmakla birlikte, tedavi yaklaşımları pulmoner tutulum paternine göre farklılık göstermektedir. DAH gibi yüksek mortalite ile ilişkili tablolar acil ve agresif tedavi gerektirirken; İAH, SLS ve plevrit gibi tutulumlar genellikle daha yavaş seyir göstermekte ve tedavi planı hastalık şiddetine göre bireyselleştirilmektedir.

Mevcut literatür, tüm tutulum paternlerinde birinci basamak tedavi olarak kortikosteroidlerin kullanılabileceğini düşündürmekle birlikte, optimal doz ve tedavi süresine ilişkin net bir konsensüs bulunmamaktadır. Kortikosteroidlerle birlikte kullanılabilecek immünosüpresif ajanlara ilişkin kanıtlar ise oldukça sınırlıdır.[27]

Sonuç

Sonuç olarak, SLE ilişkili pulmoner tutulumların yönetimi büyük ölçüde gözlemsel veriler ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Tutulum paternine özgü tedavi stratejilerini netleştirecek prospektif ve kontrollü çalışmalara belirgin bir gereksinim bulunmaktadır.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.Y., T.D.Y., N.Y., Dizayn: B.Y., T.D.Y., N.Y., Veri Toplama veya İşleme: B.Y., T.D.Y., N.Y., Analiz veya Yorumlama: B.Y., T.D.Y., N.Y., Literatür Arama: B.Y., T.D.Y., N.Y., Yazan: B.Y., T.D.Y., N.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rolla G, Brussino L, Bertero MT, Bucca C, Converso M, Caligaris-Cappio F. Respiratory function in systemic lupus erythematosus: relation with activity and severity. Lupus. 1996;5:38-43.
2. Haye Salinas MJ, Caeiro F, Saurit V, et al.; Grupo Latino Americano De Estudio del Lupus (GLADEL). Pleuropulmonary involvement in patients with systemic lupus erythematosus from a Latin American inception cohort (GLADEL). Lupus. 2017;26:1368-77.
3. Xu T, Zhang G, Lin H, et al. Clinical characteristics and risk factors of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis based on observational studies. Clin Rev Allergy Immunol. 2020;59:295-303.
4. Jiang M, Chen R, Zhao L, Zhang X. Risk factors for mortality of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2021;23:57.
5. Martínez-Martínez MU, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. Clinical manifestations, treatment, and prognosis. Reumatol Clin. 2014;10:248-53. English, Spanish.
6. Martínez-Martínez MU, Oostdam DAH, Abud-Mendoza C. Diffuse alveolar hemorrhage in autoimmune diseases. Curr Rheumatol Rep. 2017;19:27.
7. Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnoea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. Lupus. 2009;18:777-84.
8. Al-Adhoubi NK, Bystrom J. Systemic lupus erythematosus and diffuse alveolar hemorrhage, etiology and novel treatment strategies. Lupus. 2020;29:355-63.
9. Ednalino C, Yip J, Carsons SE. Systematic review of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: focus on outcome and therapy. J Clin Rheumatol. 2015;21:305-10.
10. Mirouse A, Parrot A, Audigier V, et al. Severe diffuse alveolar hemorrhage related to autoimmune disease: a multicenter study. Crit Care. 2020;24:231.
11. Bhushan A, Choi D, Maresh G, Deodhar A. Risk factors and outcomes of immune and non-immune causes of diffuse alveolar hemorrhage: a tertiary-care academic single-center experience. Rheumatol Int. 2022;42:485-92. Erratum in: Rheumatol Int. 2022;42:493.
12. Law AH, Chuah TY, Lee W, et al. Diffuse alveolar haemorrhage in systemic lupus erythematosus: a multicentre retrospective study in Singapore. Lupus. 2023;32:952-63.
13. Lee JG, Joo KW, Chung WK, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in lupus nephritis. Clin Nephrol. 2001;55:282-8.
14. Cañas C, Tobón GJ, Granados M, Fernández L. Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2007;26:1947-9.
15. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. Medicine (Baltimore). 1997;76:192-202.
16. Kazzaz NM, Coit P, Lewis EE, McCune WJ, Sawalha AH, Knight JS. Systemic lupus erythematosus complicated by diffuse alveolar haemorrhage: risk factors, therapy and survival. Lupus Sci Med. 2015;2:e000117.
17. Kim D, Choi J, Cho SK, et al. Clinical characteristics and outcomes of diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2017;46:782-7.

18. Kwok SK, Moon SJ, Ju JH, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: results from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. Lupus. 2011;20:102-7.

19. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. Chest. 2000;118:1083-90.

20. Sun Y, Zhou C, Zhao J, et al. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar hemorrhage: a single-center, matched case-control study in China. Lupus. 2020;29:795-803.

21. Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodriguez F, García-Figueroa JL, Miranda-Limón JM. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Lupus. 1997;6:445-8.

22. Wang CR, Liu MF, Weng CT, Lin WC, Li WT, Tsai HW. Systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar haemorrhage: a single-centre experience in Han Chinese patients. Scand J Rheumatol. 2018;47:392-9.

23. Carette S, Macher AM, Nussbaum A, Plotz PH. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the National Institutes of Health. Semin Arthritis Rheum. 1984;14:52-9.

24. Tse JR, Schwab KE, McMahon M, Simon W. Rituximab: an emerging treatment for recurrent diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2015;24:756-9.

25. Narváez J, Borrell H, Sánchez-Alonso F, et al.; RELESSER Study Group. Primary respiratory disease in patients with systemic lupus erythematosus: data from the Spanish rheumatology society lupus registry (RELESSER) cohort. Arthritis Res Ther. 2018;20:280.

26. Dima A, Jurcut C, Baicus C. The impact of anti-U1-RNP positivity: systemic lupus erythematosus versus mixed connective tissue disease. Rheumatol Int. 2018;38:1169-78.

27. Shin JI, Lee KH, Park S, et al. Systemic lupus erythematosus and lung involvement: a comprehensive review. J Clin Med. 2022;11:6714.

28. Şenkal N, Kıyan E, Demir AA, et al. Interstitial lung disease in patients with systemic lupus erythematosus: a cohort study. Turk J Med Sci. 2022;52:76-82.

29. Wan SA, Teh CL, Jobli AT. Lupus pneumonitis as the initial presentation of systemic lupus erythematosus: case series from a single institution. Lupus. 2016;25:1485-90.

30. Ito Y, Tamada T, Okunishi Y, Mizutani S, Yamamoto Y, Nakajima A. Organizing pneumonia as a possible pulmonary manifestation of systemic lupus erythematosus: three cases and a review of literature. Lupus. 2022;31:737-43.

31. Robles-Perez A, Dorca J, Castellví I, Nolla JM, Molina-Molina M, Narváez J. Rituximab effect in severe progressive connective tissue disease-related lung disease: preliminary data. Rheumatol Int. 2020;40:719-26.

32. Weinrib L, Sharma OP, Quismorio FP Jr. A long-term study of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 1990;20:48-56.

33. Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Pulm Med. 2000;6:424-9.

34. Colak S, Tekgoz E, Gunes EC, et al. Clinical characteristics of patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease: a retrospective analysis. Clin Rheumatol. 2024;43:1693-701.

35. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. Chest. 2006;130:30-6.

36. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. J Rheumatol. 2013;40:640-6.

37. Liossis SC, Bounia CA. Treating autoimmune-related interstitial lung disease with B cell depletion. Front Med (Lausanne). 2022;9:937561.

38. Wang DY. Diagnosis and management of lupus pleuritis. Curr Opin Pulm Med. 2002;8:312-6.

39. Keane MP, Lynch JP 3rd. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. Thorax. 2000;55:159-66.

40. So C, Imai R, Tomishima Y, Nishimura N. Bilateral pleuritis as the initial symptom of systemic lupus erythematosus: a case series and literature review. Intern Med. 2019;58:1617-20.

41. Breuer GS, Deeb M, Fisher D, Nesher G. Therapeutic options for refractory massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus: a case study and review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2005;34:744-9.

42. Khatieb FMM, Abushama SH, Essa Adam MEA, et al. A case report of massive unilateral pleural effusion in a patient with systemic lupus erythematosus responded to rituximab. Explor Res Hypothesis Med. 2021;6:28-33.

43. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2010;62:3077-87.

44. Warrington KJ, Moder KG, Brutinel WM. The shrinking lungs syndrome in systemic lupus erythematosus. Mayo Clin Proc. 2000;75:467-72.

45. Duron L, Cohen-Aubart F, Diot E, et al. Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: a multicenter collaborative study of 15 new cases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes. Autoimmun Rev. 2016;15:994-1000.

46. Carmier D, Diot E, Diot P. Shrinking lung syndrome: recognition, pathophysiology and therapeutic strategy. Expert Rev Respir Med. 2011;5:33-9.

47. Borrell H, Narváez J, Alegre JJ, et al. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: a case series and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2016;95:e4626.

48. Oud KT, Bresser P, ten Berge RJ, Jonkers RE. The shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: improvement with corticosteroid therapy. Lupus. 2005;14:959-63.

49. Karim MY, Miranda LC, Tench CM, et al. Presentation and prognosis of the shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2002;31:289-98.

50. Casey A, Enghelmayer JI, Legarreta CG, Berón AM, Perín MM, Dubinsky D. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: a study of 9 patients. Med Clin (Barc). 2024;162:350-3. English, Spanish.

51. Calderaro DC, Ferreira GA. Presentation and prognosis of shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus: report of four cases. Rheumatol Int. 2012;32:1391-6.

52. Soubrier M, Dubost JJ, Piette JC, et al. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus. A report of three cases. Rev Rhum Engl Ed. 1995;62:395-8.

53. Langenskiöld E, Bonetti A, Fitting JW, et al. Shrinking lung syndrome successfully treated with rituximab and cyclophosphamide. Respiration. 2012;84:144-9.

54. Benham H, Garske L, Vecchio P, Eckert BW. Successful treatment of shrinking lung syndrome with rituximab in a patient with systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol. 2010;16:68-70.

55. Goswami RP, Mondal S, Lahiri D, et al. Shrinking lung syndrome in systemic lupus erythematosus successfully treated with rituximab. QJM. 2016;109:617-8.

56. Al-Karaja L, Alshayeb FO, Amro D, Khdour YF, Alamlih L. Shrinking lung syndrome in a systemic lupus erythematous patient improved by rituximab: a case report with literature review. Cureus. 2023;15:e50229.

57. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. Medicine (Baltimore). 1975;54:397-409.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Review / Derleme

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.16362
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):235-243

Immunological endotypes in IgG4-RD: An endotype-guided therapeutic framework

IgG4-RD'de immünolojik endotipler: Endotip-rehberli tedavi çerçevesi

Emine Duygu Ersözlü

University of Health Sciences Türkiye, Adana City Hospital, Department of Rheumatology, Adana, Türkiye

Abstract

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a systemic fibroinflammatory disorder characterized by tumefactive organ involvement, lymphoplasmacytic infiltration enriched with IgG4-positive plasma cells, storiform fibrosis, and a relapsing-remitting clinical course. Although glucocorticoids remain the cornerstone of induction therapy, relapse rates following dose tapering or discontinuation remain high, and long-term steroid exposure is associated with substantial morbidity. Increasing translational evidence suggests that IgG4-RD is not a uniform disease entity but rather a spectrum of immunologically distinct endotypes driven by heterogeneous dominant immune axes. These include a type 2 inflammatory axis [interleukin-4 (IL-4)/IL-13-dominant], B-cell and plasmablast expansion, T follicular helper cell activation, cytotoxic CD4+T-cell responses, complement-associated mechanisms, and profibrotic macrophage signaling. Recognition of these immune endotypes provides a mechanistic framework for phenotype-driven therapy. B-cell-targeted therapies (rituximab and the newly United States Food and Drug Administration-approved anti-CD19 agent inebilizumab) have demonstrated efficacy in relapsing disease, whereas IL-4/IL-13 blockade may represent a rational strategy in selected Th2-skewed patients. Emerging approaches targeting B-cell activating factor signaling, Bruton's tyrosine kinase pathways, and fibrotic mechanisms further support a shift toward precision immunotherapy. This review synthesizes current evidence on immunological endotypes in IgG4-RD and proposes a conceptual framework linking immune signatures to rational therapeutic strategies. An endotype-guided management paradigm may reduce cumulative steroid exposure and prevent relapses in this heterogeneous disease spectrum.

Keywords: IgG4-related disease, immunological endotypes, clinical phenotypes, B-cell therapy, inebilizumab, therapeutic stratification

Özet

İmmünoglobulin G4-ilişkili hastalık (IgG4-RD), tümefaktif organ tutulumu, IgG4-pozitif plazma hücrelerle zengin lenfoplazmasitik infiltrasyon, storiform fibrozis ve relapsing-remitting seyir ile karakterize sistemik fibroenflamatuvar bir hastalıktır. Glukokortikoidler indüksiyon tedavisinin temel taşı olmakla birlikte, doz azaltılması sonrasında relaps oranları yüksek kalmakta ve uzun süreli steroid maruziyeti önemli morbiditeye neden olmaktadır. Artan kanıtlar, IgG4-RD'nin tek tip bir hastalık olmaktan ziyade, heterojen immün yolaklar tarafından yönlendirilen immünolojik olarak farklı endotipler spektrumu olduğunu göstermektedir. Bunlar tip 2 enflamatuvar aksı [interlökin-4 (IL-4)/IL-13-dominant], B-hücre ve plazmablast ekspansiyonu, T foliküler yardımcı hücre aktivasyonu, sitotoksik CD4+T-hücre yanıtları, kompleman-ilişkili mekanizmalar ve profibrotik makrofaj sinyallemesini içermektedir. Bu immün endotiplerin tanınması, fenotip-yönelimli terapi için mekanik bir çerçeve sağlamaktadır. B-hücre-hedefli terapiler (rituksimab ve yeni Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi-onaylı inebilizumab) nükseden hastalıkta etkinlik göstermiş, oysa IL-4/IL-13 blokajı seçilmiş Th2-eğilimli hastalarda rasyonel bir strateji olabilmektedir. B-hücre aktive edici faktör sinyallemesi, Bruton tirozin kinaz yolakları ve fibrotik mekanizmaları hedef alan yaklaşımlar, hassas immünoterapiye doğru bir kayışı desteklemektedir. Bu derleme, IgG4-RD'deki immünolojik endotipler hakkında mevcut kanıtları sistematikleştirmekte ve immün imzaları terapötik stratejilere bağlayan kavramsal bir çerçeve sunmaktadır. Endotip-rehberli yönetim paradigması, bu heterojen hastalık spektrumunda kümülatif steroid maruziyetini azaltabilir ve nüks riskini düşürebilir.

Anahtar Kelimeler: IgG4-ilişkili hastalık, immünolojik endotipler, klinik fenotipler, B-hücre terapisi, inebilizumab, terapötik stratifikasyon

Introduction

Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) is a chronic, immune-mediated fibroinflammatory disorder capable of affecting nearly any organ system.[1,2] First recognized in the context of autoimmune pancreatitis, it is now understood to represent a systemic condition characterized by tumor-like swelling of affected organs, elevated serum IgG4 levels in many patients, and a distinctive histopathologic pattern including dense lymphoplasmacytic infiltration, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis.[3,4] The 2019 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for

Correspondence / İletişim: Emine Duygu Ersözlü Prof. MD,
University of Health Sciences Türkiye, Adana City Hospital, Department of Rheumatology, Adana, Türkiye
E-mail: duyguersozlu@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-6172-7762
Received / Geliş Tarihi: 17.02.2026 **Accepted / Kabul Tarihi:** 21.07.2026 **Epub:** 21.07.2026 **Publication Date / Yayın Tarihi:** 19.11.2026

Cite this article as / Atıf: Ersözlü ED. Immunological endotypes in IgG4-RD: an endotype-guided therapeutic framework. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):235-243

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society for Rheumatology.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

Rheumatology classification criteria have improved diagnostic consistency; however, they do not fully capture the biological heterogeneity underlying disease expression.[5]

Clinical variability in IgG4-RD is striking. Some patients exhibit predominantly glandular disease frequently associated with allergic features and elevated IgE levels, whereas others develop progressive fibrotic manifestations such as retroperitoneal fibrosis or large-vessel involvement, often with minimal systemic inflammatory markers.[6,7] Relapse occurs in approximately 30-50% of patients following glucocorticoid tapering, and response durability varies considerably between individuals.[8]

These observations suggest that IgG4-RD represents a spectrum of immune activation states rather than a single linear inflammatory pathway. The concept of "endotype"—defined as a subtype characterized by a distinct pathobiological mechanism—provides a mechanistically grounded framework for understanding such heterogeneity.[9] Applying immunological endotyping to IgG4-RD may refine disease stratification, improve relapse prediction, and align therapeutic strategies with dominant immune axes.

1. Immunopathogenesis of IgG4-RD: A Network Disorder

IgG4-RD is increasingly recognized as a coordinated immune network disorder rather than a single-axis inflammatory condition. Multiple interacting immune axes—including B-cell expansion, T-cell polarization, germinal center dynamics, cytotoxic effector responses, and macrophage-driven fibrosis—converge to produce a shared histopathologic phenotype. The relative dominance of these pathways may vary across patients and over time, contributing to clinical heterogeneity.

1.1. The B-cell and Plasmablast Axis

One of the most reproducible immunological findings in IgG4-RD is the expansion of circulating plasmablasts (CD19+CD20-CD27+CD38+), which demonstrate oligoclonal B-cell receptor repertoires and correlate strongly with disease activity.[4,5,10] Importantly, plasmablast levels frequently rise prior to clinical relapse, suggesting a dynamic role in disease propagation and potential utility as a predictive biomarker.[4,5]

Elevated levels of B-cell activating factor (BAFF) have been reported in many patients and may support B-cell survival, differentiation, and persistence of autoreactive clones.[11] The therapeutic efficacy of rituximab underscores the centrality of B-cells in disease pathogenesis.[8] However, because plasmablasts lack CD20 expression, incomplete depletion of the broader B-cell lineage may allow residual pathogenic clones to persist or re-emerge during B-cell repopulation, potentially explaining relapse patterns observed after therapy.[8,9]

Rather than representing an isolated B-cell disorder, this axis appears to be tightly coupled to T follicular helper (Tfh)-dependent germinal center activity.

1.2. The Type 2 Inflammatory Axis

IgG4 class-switch recombination is strongly influenced by interleukin-4 (IL-4) and IL-10, cytokines characteristic of type 2 immune polarization.[12,13] A substantial proportion of patients exhibit elevated serum IgE levels and peripheral eosinophilia, and allergic comorbidities such as asthma or chronic rhinosinusitis are reported in up to one-third of cases.[6]

Tfh type 2 (Tfh2) cells produce IL-4 and promote germinal center reactions, facilitating IgG4 production.[12,13] IL-13, closely related to IL-4, has been implicated in glandular inflammation and fibrotic remodeling.[13] While T helper type 2 (Th2) skewing is prominent in many patients, it does not fully account for all clinical phenotypes, indicating that additional dominant immune axes operate in parallel.

1.3. Tfh-cells and Tertiary Lymphoid Structures

Affected tissues frequently demonstrate tertiary lymphoid structures, reflecting *in situ* germinal center formation and sustained local antigen-driven immune activation.[12,13] IL-4+basic leucine zipper activating transcription factor-like transcription factor+Tfh cells have been directly linked to IgG4 class-switch recombination *in vivo*.[13] These findings reinforce the importance of T-cell-B-cell interactions in disease propagation.

Such compartmentalized immune activation may explain why systemic inflammatory markers are sometimes modest despite active tissue disease.

1.4. Cytotoxic CD4+T-cells

Recent immunophenotyping studies have identified an expanded population of signaling lymphocyte activation molecular family 7+CD4+cytotoxic T lymphocytes enriched in IgG4-RD.[14,15] These cells express granzyme B and perforin and are present within affected tissues.[14,15] Their presence challenges the notion that IgG4-RD is exclusively a Th2-dominant condition.

CD4+cytotoxic T-cells (CTLs) may directly mediate tissue injury and contribute to fibroinflammatory remodeling, potentially linking immune activation to structural damage.[15]

1.5. The Profibrotic Macrophage-transforming Growth Factor-β (TGF-β) Axis

Fibrosis is a defining feature of IgG4-RD. M2-polarized macrophages are abundant in affected tissues and produce TGF-β, a central mediator of extracellular matrix deposition and fibroblast activation.[16,17] IL-13 may further amplify profibrotic signaling.[13]

As inflammation transitions toward structural remodeling, the reversibility of disease may diminish. This inflammation-to-fibrosis continuum underscores the importance of early immune modulation.

1.6. Complement-associated Mechanisms

A subset of patients demonstrates hypocomplementemia, particularly in the context of renal involvement such as tubulointerstitial nephritis.[18] While IgG4 itself poorly activates complement, co-dominance of other IgG subclasses—particularly IgG1—may contribute to immune complex-mediated injury in selected cases.[18]

2. Dominant Immune Axis-defined Endotypes in IgG4-RD

The immunological heterogeneity described above does not occur randomly; rather, dominant immune axes appear to cluster into biologically coherent patterns. These patterns—defined by shared cytokine profiles, cellular drivers, biomarker signatures, and clinical correlates—can be conceptualized as immunological endotypes. Although overlap exists, identifying the prevailing immune axis in an individual patient may provide mechanistic clarity and therapeutic direction. The concept of "endotype," originally developed in asthma research to describe biologically defined disease subtypes, provides a useful framework for this stratification approach.[19]

2.1. Type 2/Th2-dominant Endotype

This endotype reflects a dominant type 2 immune axis characterized by IL-4/IL-13 signaling, elevated serum IgE, peripheral eosinophilia, and expansion of Tfh2 cells.[12,13,20]

Clinically, patients often present with head and neck involvement, including lacrimal and salivary gland enlargement, and frequently exhibit allergic comorbidities.[6] Enhanced IgE responses and Th2 activation have been consistently documented in this subgroup.[20] Mechanistically, this group represents a coherent immunobiological cluster in which type 2 cytokine signaling drives both IgG4 production and local tissue inflammation. While glucocorticoids remain effective for induction, relapse propensity may persist if the dominant Th2 axis is not selectively addressed.

2.2. Plasmablast-high/B-cell-driven Endotype

This endotype reflects a dominant B-cell/plasmablast axis, characterized by elevated circulating CD19+CD20- plasmablasts, oligoclonal B-cell expansion, and increased serum IgG4 levels.[4,5,10]

Clinically, these patients often demonstrate multiorgan involvement and a higher frequency of relapse.[6] Plasmablast levels frequently rise before clinical flare, reinforcing their role as both effector cells and biomarkers.[4,5]

This endotype provides the strongest mechanistic rationale for B-cell-targeted therapy. Rituximab has demonstrated substantial efficacy in relapsing and multiorgan disease.[8,9] However, incomplete depletion of CD20-negative plasmablasts may permit relapse during B-cell repopulation.[9] The centrality of B-cell-Tfh interaction in IgG4-RD has been emphasized in comprehensive immunologic reviews.[21,22]

2.3. Tfh-dominant Germinal Center Endotype

This endotype reflects a dominant Tfh-driven germinal center axis, characterized by expansion of Tfh-cells and formation of tertiary lymphoid structures that sustain local immune activation.[12,13]

The presence of tertiary lymphoid structures in affected organs supports the concept of compartmentalized immune activation.[21] Patients frequently present with glandular enlargement and dense local infiltration of IgG4-positive plasma cells.

From a therapeutic perspective, interventions targeting Tfh-driven pathways—such as IL-4 blockade or costimulatory inhibition—may be mechanistically justified; however, prospective validation remains limited.

2.4. CTL-associated Endotype

This endotype reflects a dominant CTL axis, characterized by expansion of CD4+ cytotoxic T lymphocytes capable of mediating direct tissue injury and contributing to fibroinflammatory remodeling.[14,15,23]

Clinically, this endotype may correlate with progressive fibrosis and more aggressive structural damage. The identification of expanded circulating cytotoxic CD4+T-cells further supports a distinct immunopathogenic axis beyond Th2 polarization.[23]

Currently, no established targeted therapy specifically addresses this cytotoxic pathway, highlighting an unmet therapeutic need.

2.5. Fibrotic-dominant Endotype

This endotype reflects a dominant fibrotic (TGF-β-driven) immune axis associated with macrophage activation and progressive extracellular matrix deposition.[16,17,22]

Clinically, retroperitoneal fibrosis, periaortitis, and late-stage organ remodeling predominate. Inflammatory markers may be low, reflecting the transition from immune activation to structural remodeling. The interplay between immune activation and fibrosis has been emphasized in recent immunopathogenic models.[22]

Early intervention appears critical, as established fibrosis may only partially respond to immunosuppression.

2.6. Hypocomplementemic/Immune Complex Endotype

This endotype reflects a complement-mediated immune axis, characterized by reduced complement levels, particularly in the context of renal involvement such as tubulointerstitial nephritis.[18,24]

Consistent with the complement-associated mechanisms described above, hypocomplementemia may identify a subgroup of patients in whom immune complex-mediated pathways contribute more prominently to tissue injury. These findings support the mechanistic diversity within IgG4-RD and suggest that complement-associated pathways may be relevant in selected clinical phenotypes.

Integrative Perspective

Taken together, these findings provide an integrative perspective on the proposed endotypes. Importantly, these endotypes should not be considered mutually exclusive or static categories. Rather, they represent overlapping and potentially dynamic immune states that may coexist within individual patients and evolve over the disease course.

Importantly, these endotypes are not mutually exclusive and may evolve over time. A patient may initially exhibit a Th2-dominant inflammatory phenotype and later transition toward fibrotic predominance. Similarly, relapse following B-cell depletion may reflect persistence or emergence of non-B-cell-driven immune axes.

Understanding the relative dominance of these immune axes provides the conceptual basis for immunophenotype-guided management in IgG4-RD. In this context, endotypes should be viewed as dynamic immune dominance states rather than fixed diagnostic categories (Table 1). Building upon these immunological endotypes, a proposed endotype-guided management algorithm integrating immune profiling, endotype identification, therapeutic selection, and longitudinal reassessment is presented in Figure 1.

2.7. Clinical Phenotypes and Their Immunological Basis

Recent work emphasizes that IgG4-RD can also be classified into four distinct clinical phenotypes based on organ distribution, with each phenotype showing different dominant immune cell subsets:[25]

Group 1 (retroperitoneal fibrosis/aortitis): Often associated with a more aggressive, fibrotic course and linked to the CTL endotype (CX3CR1+CTLs). This phenotype typically shows lower inflammatory markers but exhibits significant structural damage, particularly in large vessels and retroperitoneal tissues.

Table 1. IgG4-RD immunological endotypes, clinical phenotypes, and therapeutic implications immunological

Endotype	Dominant immune axis	Key biomarkers	Associated clinical phenotype	Rational targeted therapy	Evidence level
Plasmablast-high/B-cell-driven	Plasmablasts, B-cells, Tfh	High circulating plasmablasts, oligoclonal B-cells, high serum IgG4	Multi-organ involvement, high relapse risk, Mikulicz disease with systemic features	Anti-CD19 (Inebilizumab), anti-CD20 (rituximab), BTK inhibitors	High (FDA-approved inebilizumab)
Type 2/allergic/ Th2-dominant	Tfh2, Th2 cells, IL-4, IL-13	High serum IgE, eosinophilia, allergic comorbidities	Head & neck involvement (Mikulicz), glandular enlargement, allergic features	IL-4/IL-13 blockade (dupilumab), glucocorticoids	Moderate (case series)
CTL-associated	CD4+CTLs, CX3CR1+ CTLs	SLAMF7+ CTLs, Granzyme B, Perforin	Retroperitoneal fibrosis, aortitis, aggressive fibrosis, large vessel involvement	Unmet need (investigational agents)	Low (emerging data)
Tfh-dominant germinal center	IL-4+Tfh cells, tertiary lymphoid structures	Elevated Tfh cells, local germinal centers	Glandular enlargement, dense local IgG4+ infiltrate	IL-4 blockade, costimulatory inhibition	Moderate (limited prospective data)
Fibrotic-dominant	M2 macrophages, TGF-β, IL-13	Low inflammatory markers, advanced fibrosis on imaging	Late-stage disease, retroperitoneal fibrosis, organ remodeling	Antifibrotic agents (investigational), early immunomodulation	Moderate (mechanistic rationale)
Hypocomplementemic/ immune complex	Immune complexes (IgG1), complement activation	Low C3/C4, IgG1 antibodies	Renal disease, tubulointerstitial nephritis	Broader immunosuppression, complement pathway inhibition	Low (selected cases)

BTK: Bruton's tyrosine kinase, CTL: Cytotoxic T-cell, FDA: United States Food and Drug Administration, Ig: Immunoglobulin, IL-4: Interleukin-4, SLAMF7: Signaling lymphocyte activation molecular family 7, TGF-β: Transforming growth factor-β, Tfh2: T follicular helper type 2, Th2: T helper type 2

Group 2 (Mikulicz's disease & systemic involvement): Characterized by lacrimal and salivary gland swelling and frequently aligns with the type 2/Tfh2-dominant endotype. These patients often have elevated IgE and eosinophilia, with a more favorable prognosis when treated appropriately.

Group 3 (pancreato-hepato-biliary disease): A common presentation that can show features of multiple endotypes, often with a mix of inflammatory and fibrotic components affecting the pancreas, bile ducts, and liver.

Group 4 (head & neck-limited disease): Often shows prominent allergic features, consistent with the type 2 endotype, with predominantly glandular involvement and a generally favorable prognosis.

Furthermore, phenotypes associated with malignancy or allergy show distinct immunopathology. The malignancy phenotype is characterized by an increase in CXCR5+CD2- double negative T-cells compared to the allergy phenotype, along with a decrease in naive CD8+T-cells, highlighting the disease's immunological complexity.[25]

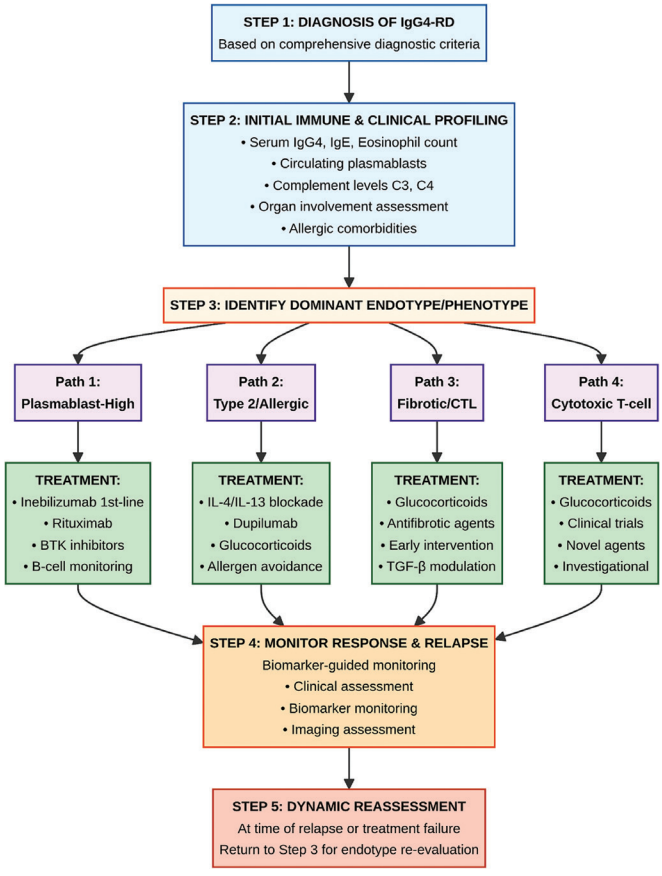


Figure 1. Proposed endotype-guided management algorithm for IgG4-RD
BTK: Bruton's tyrosine kinase, CTL: Cytotoxic T-cell, IgG4-RD: Immunoglobulin G4-related disease, IL-4: Interleukin-4, TGF-β: Transforming growth factor-β

3. Linking Endotypes to Treatment Strategies

The identification of immunological endotypes in IgG4-RD provides an opportunity to align therapeutic selection with dominant immune axes. While most current treatments were not originally developed within an endotype-stratified framework, accumulating clinical experience suggests that response heterogeneity may reflect underlying immune dominance patterns.[22,26,27] A simplified biomarker-to-endotype-to-therapy decision framework is presented in Figure 2.

3.1. Glucocorticoids: Broad Suppression without Endotype Specificity

Glucocorticoids remain the universal induction therapy across phenotypes.[6,21] Their pleiotropic immunosuppressive effects attenuate cytokine production, B-cell activation, and inflammatory cell trafficking. However, this broad suppression does not discriminate between mechanistic endotypes and may transiently obscure underlying immune heterogeneity.

Although effective for initial disease control, glucocorticoids do not selectively modify dominant immune axes. Consequently, relapse following tapering may reflect persistence of the primary pathogenic axis rather than inadequate dosing.[6] From an endotype perspective, glucocorticoids serve as a non-specific reset rather than a targeted intervention.

3.2. B-cell-targeted Therapy in Plasmablast-driven Endotypes

Among available therapies, B-cell-directed strategies most clearly align with a defined immunological endotype. Rituximab has demonstrated high response rates in relapsing and multiorgan disease, particularly in patients with elevated plasmablast levels.[8,9,28] Clinical improvement frequently parallels reduction in circulating plasmablasts.[4,5,10]

However, CD20-targeted depletion does not directly eliminate CD20-negative plasmablasts,[5] which may partially explain relapse during B-cell repopulation.[9] Anti-CD19 agents, such as inebilizumab, extend depletion across a broader B-cell lineage spectrum, including plasmablast populations, and may provide deeper and more sustained remission in B-cell-dominant disease.[29] The United States Food and Drug Administration (FDA) approval of inebilizumab (UPLIZNA®) in April 2025 represents a significant milestone, as it is the first CD19-targeted therapy specifically approved for IgG4-RD. The pivotal MITIGATE Phase 3 trial demonstrated that inebilizumab significantly reduced the risk of disease flares and increased the likelihood of remission, establishing it as an effective steroid-sparing option.[29]

In plasmablast-high endotypes, maintenance strategies guided by peripheral B-cell monitoring represent a biologically

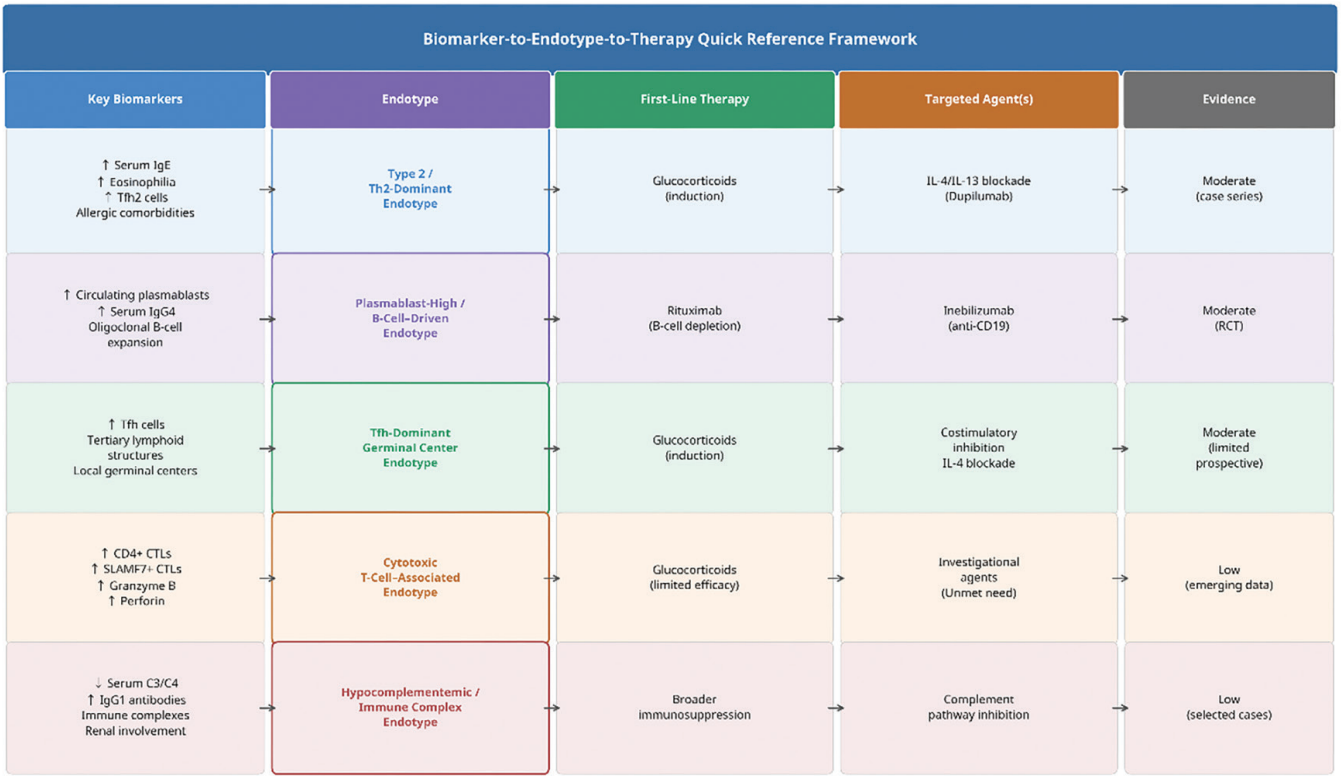


Figure 2. Biomarker-to-endotype-to-therapy quick reference framework
CTL: Cytotoxic T-cell, Ig: Immunoglobulin, IL-4: Interleukin-4, RCT: Randomised controlled trial, SLAMF7: Signaling lymphocyte activation molecular family 7, Tfh: T follicular helper

coherent approach. Re-treatment triggered by B-cell repopulation rather than fixed intervals may reduce overtreatment while limiting relapse risk.[9,30]

In addition, therapeutic approaches targeting B-cell receptor signaling, including Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors, as well as modulation of BAFF-mediated survival pathways, further support refinement of B-cell-axis targeting in selected phenotypes.[26,31]

3.3. Targeting the Type 2 Axis in Th2-dominant Disease

In patients exhibiting a Th2-skewed immune profile—characterized by elevated IgE, eosinophilia, and Tfh2 expansion[12,20]—targeting IL-4 and IL-13 signaling represents a mechanistically rational strategy. Dupilumab, an IL-4Rα antagonist, blocks both IL-4 and IL-13 pathways and has demonstrated steroid-sparing potential in small case series and observational reports.[20,32]

Although prospective controlled trials are limited, the biological plausibility of type 2 axis inhibition in selected patients is compelling. Endotype-driven selection may prove critical, as type 2 blockade is unlikely to benefit patients whose disease is primarily B-cell-dominant or fibrotic.[22]

3.4. Addressing Cytotoxic and Fibrotic Pathways: Emerging Directions

Therapeutic targeting of cytotoxic CD4+T-cell-associated endotypes[14,15,23] or fibrotic-dominant disease characterized by TGF-β-mediated remodeling[16,17,22] remains an unmet need. Agents modulating B-cell receptor signaling (BTK inhibitors),[31] BAFF-mediated survival pathways,[26] and costimulatory interactions may expand the therapeutic landscape. BTK inhibitors such as rilzabrutinib and zanubrutinib are currently in clinical development, with rilzabrutinib receiving orphan drug designation in August 2025, highlighting the promise of this therapeutic class.[33]

Additionally, interventions aimed at interrupting TGF-β-driven fibrotic remodeling warrant further investigation.[29]

Importantly, precision therapy in IgG4-RD requires prospective validation in endotype-stratified clinical trials.[27] Without immunophenotypic selection, therapeutic signals may be diluted by biological heterogeneity.

Mechanistic alignment between the dominant immune axis and the therapeutic target represents the central premise of precision management in IgG4-RD.

4. Precision Medicine Framework

4.1. Relapse-oriented Management and Dynamic Endotype Reassessment

Relapse represents a central challenge in IgG4-RD, occurring in approximately 30-50% of patients following glucocorticoid tapering.[6] Importantly, relapse is not merely a clinical event but often reflects reactivation of dominant immune axes. In B-cell-driven disease, rising plasmablast levels and peripheral B-cell repopulation frequently precede clinical flare,[4,5,9] supporting a biologically measurable preclinical phase of disease reactivation.

Longitudinal immune profiling studies have further demonstrated that dynamic changes in circulating immune subsets may anticipate relapse and reflect shifting immune dominance states.[27,34]

In plasmablast-dominant endotypes, maintenance strategies guided by B-cell kinetics may represent a mechanistically aligned approach. Re-dosing rituximab when peripheral CD19+B-cells exceed predefined thresholds (e.g., >10 cells/μL) has been associated with lower relapse rates compared with fixed-interval retreatment.[9,28,30,35] Such biomarker-guided maintenance shifts management from empiric scheduling toward immune-informed timing and may reduce cumulative immunosuppressive exposure.

Equally important is the recognition that immune dominance may evolve over time. Patients who relapse despite adequate B-cell depletion may no longer exhibit a primarily B-cell-driven phenotype. Instead, CTL-associated pathways[14,23] or fibrotic-dominant remodeling circuits driven by TGF-β signaling[16,17,22] may emerge. These observations support the concept that endotypes represent dynamic immune states rather than static classifications.[27,34]

In this context, reassessment of the prevailing immune endotype is essential, as therapeutic strategies effective in one phase of disease may not remain optimal in another. Thus, precision management in IgG4-RD requires not only baseline endotype identification but also longitudinal immune profiling to capture dynamic shifts in pathobiology and guide adaptive therapeutic sequencing.[26,27,35]

5. Toward Precision Medicine in IgG4-RD

Translating immunological endotyping into clinical practice requires a structured yet flexible framework. While comprehensive immune profiling may not be universally available, a pragmatic approach can be implemented using accessible clinical and laboratory parameters aligned with dominant immune axes.[26,27,36-39]

A practical endotype-guided strategy may incorporate the following elements:

1. Assessment of organ threat: Initial evaluation should distinguish urgent, organ-threatening manifestations (e.g., vascular involvement, obstructive disease, renal dysfunction) from non-urgent inflammatory phenotypes.[21,24] This step determines the immediacy of intervention but does not substitute for immunological stratification.

2. Measurement of immune biomarkers: Whenever feasible, quantification of circulating plasmablasts, serum IgG4, IgE levels, peripheral eosinophil counts, and complement levels may provide insight into dominant immune axes. Elevated plasmablasts may suggest B-cell-driven disease,[4,5,10] whereas high IgE and eosinophilia may indicate a Th2-skewed phenotype.[12,20] Hypocomplementemia may point toward immune complex-associated mechanisms.[18] Integration of biomarker-driven monitoring into routine care is increasingly advocated in precision-oriented models.[34,37,39]

3. Evaluation of allergic comorbidity and fibrotic burden: The presence of allergic disease supports type 2 immune dominance,[20] whereas imaging evidence of advanced fibrosis may indicate a transition toward structural remodeling mediated by TGF-β-driven pathways.[16,17,22] The timing of immunomodulation relative to fibrotic progression may critically influence reversibility.[40] Recognizing this inflammatory-fibrotic continuum is essential for therapeutic alignment.

4. Selection of therapy aligned with the dominant immune axis: Rather than applying uniform treatment strategies, therapy selection may be informed by prevailing dominant immune axes, with B-cell-targeted approaches in plasmablast-high disease,[8,9,28] type 2 pathway inhibition in Th2-dominant phenotypes,[20,32] or investigational strategies in cytotoxic or fibrotic-dominant states.[14,23,31] Contemporary stratification models emphasize that mechanistic alignment, rather than organ-based classification alone, should guide therapeutic sequencing.[26,27,38]

Relapse prevention should incorporate longitudinal biomarker monitoring, particularly plasmablast counts and B-cell repopulation kinetics in B-cell-driven disease.[4,9,34,35,37]

Importantly, precision management in IgG4-RD is not a single decision point but a dynamic process requiring periodic reassessment of immune dominance and adaptive therapeutic adjustment (Figure 1).[27,38,39]

6. Future Directions

Advancing precision medicine in IgG4-RD requires a shift from empiric treatment paradigms toward biologically stratified investigation. Future research should prioritize prospective clinical trials incorporating immunological endotype stratification at baseline, rather than enrolling biologically heterogeneous populations under a single diagnostic label.[26,27,38,41]

Standardization of immune profiling techniques—particularly flow cytometry-based plasmablast quantification—

may facilitate integration of biomarker-driven monitoring into routine practice.[4,10,34,37,39] Validation of relapse-predictive biomarkers, including plasmablast kinetics and complement dynamics, remains a critical unmet need.[6,18,35]

Equally important is the investigation of therapeutic strategies targeting cytotoxic and fibrotic pathways, especially in patients with advanced structural remodeling. Expansion of cytotoxic CD4+T-cell populations[14,23] and the role of TGF-β-mediated remodeling[16,17,22,40] suggest that antifibrotic interventions and therapies modulating macrophage polarization or TGF-β signaling warrant systematic evaluation. Emerging B-cell-receptor-modulating strategies and BTK inhibition further expand mechanistic therapeutic exploration.[29,31]

Ultimately, a deeper understanding of the dynamic interplay between immune activation and fibrotic progression may redefine treatment timing, sequencing, and long-term disease modification strategies in IgG4-RD.[27,36,38,41]

Conclusion

IgG4-RD should be understood as a biologically heterogeneous condition composed of overlapping but distinct immunological endotypes rather than a single-pathway inflammatory disorder. Recognition of dominant immune signatures—including B-cell and plasmablast expansion, type 2 cytokine polarization, Tfh-mediated germinal center activity, cytotoxic CD4+T-cell involvement, complement-associated mechanisms, and profibrotic macrophage signaling—provides a mechanistic framework that explains clinical variability and differential therapeutic responses.

Integrating immunological profiling into routine assessment may refine risk stratification, improve relapse prediction, and align treatment strategies with prevailing dominant immune axes. Moving beyond empiric steroid-centered management toward mechanism-informed therapy has the potential to reduce cumulative toxicity while enhancing durability of remission.

As immunophenotyping tools become more accessible and endotype-stratified trials emerge, precision-based management may redefine the clinical approach to IgG4-RD in the coming decade. The recent FDA approval of inebilizumab validates the B-cell axis as a critical therapeutic target and signals a new era of targeted, steroid-sparing treatments. Future advances will likely depend on integrating clinical phenotyping with scalable immunoprofiling strategies and validated disease modification endpoints.

Footnotes

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: The author declare that she has no relevant financial disclosures.

Declaration on the Use of Artificial Intelligence (AI): During the preparation of this manuscript, the author employed artificial intelligence tools for the following specific purposes: 1. Proofreading and grammatical verification. 2. Reference management and bibliographic formatting. 3. Turkish-English translation and technical terminology verification. 4. Refinement of table and figure legends. 5. Academic writing style assessment and improvement. The entirety of the scientific content, argumentation, and conclusions presented in this manuscript were generated and validated by the author. Artificial intelligence tools were employed exclusively for technical editing and formatting purposes and were not utilized in scientific decision-making or substantive content generation. The author accept complete responsibility for all material presented in this publication.

References

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med. 2001;344:732-8.
2. Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, et al. IgG4-related disease and its pathogenesis-cross-talk between innate and acquired immunity. Int Immunol. 2014;26:585-95.
3. Karadeniz H, Vaglio A. IgG4-related disease: a contemporary review. Turk J Med Sci. 2020;50:1616-31.
4. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. Ann Rheum Dis. 2015;74:190-5.
5. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2014;134:679-87.
6. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. Rheumatology (Oxford). 2016;55:1000-8.
7. Kubo S, Nakayamada S, Zhao J, et al. Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease. Rheumatology (Oxford). 2018;57:514-24.
8. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a French nationwide study of thirty-three patients. PLoS One. 2017;12:e0183844.
9. Lanzillotta M, Ramirez GA, Milani R, Dagna L, Della-Torre E. B cell depletion after treatment with rituximab predicts relapse of IgG4-related disease. Rheumatology (Oxford). 2025;64:2290-4.
10. Chen Y, Lin W, Yang H, et al. Aberrant expansion and function of follicular helper T cell subsets in IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol. 2018;70:1853-65.
11. Kiyama K, Kawabata D, Hosono Y, et al. Serum BAFF and APRIL levels in patients with IgG4-related disease and their clinical significance. Arthritis Res Ther. 2012;14:R86.
12. Akiyama M, Suzuki K, Yasuoka H, Kaneko Y, Yamaoka K, Takeuchi T. Follicular helper T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. Rheumatology (Oxford). 2018;57:236-45.
13. Maehara T, Mattoo H, Mahajan VS, et al. The expansion in lymphoid organs of IL-4^{+} BATF^{+} T follicular helper cells is linked to IgG4 class switching in vivo. Life Sci Alliance. 2018;1:e201800050.

14. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, et al. Lesional CD4+ IFN-γ+ cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. Ann Rheum Dis. 2017;76:377-85.

15. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:825-38.

16. Zen Y, Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. Curr Opin Rheumatol. 2011;23:114-8.

17. Chinju A, Moriyama M, Kakizoe-Ishiguro N, et al. CD163+ M2 macrophages promote fibrosis in IgG4-related disease via Toll-like receptor 7/interleukin-1 receptor-associated kinase 4/NF-κB signaling. Arthritis Rheumatol. 2022;74:892-901.

18. Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. Kidney Int. 2014;85:251-7. Erratum in: Kidney Int. 2014;85:1472.

19. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18:716-25.

20. Akiyama M, Yasuoka H, Yamaoka K, et al. Enhanced IgG4 production by follicular helper 2 T cells and the involvement of follicular helper 1 T cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. Arthritis Res Ther. 2016;18:167.

21. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012;366:539-51.

22. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. Clin Exp Immunol. 2015;181:191-206.

23. Perugino CA, Kaneko N, Maehara T, et al. CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2021;147:368-82.

24. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int. 2010;78:1016-23.

25. Akiyama M, Alshehri W, Ishigaki S, Saito K, Kaneko Y. The immunological pathogenesis of IgG4-related disease categorized by clinical characteristics. Immunol Med. 2025;48:11-23.

26. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nat Rev Rheumatol. 2020;16:702-14.

27. Peyronel F, Della-Torre E, Maritati F, et al. IgG4-related disease and other fibro-inflammatory conditions. Nat Rev Rheumatol. 2025;21:275-90.

28. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. Ann Rheum Dis. 2015;74:1171-7.

29. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, et al.; MITIGATE Trial Investigators. Inebilizumab for treatment of IgG4-related disease. N Engl J Med. 2025;392:1168-77.

30. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al.; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1688-99.

31. Langrish CL, Bradshaw JM, Francesco MR, et al. Preclinical efficacy and anti-inflammatory mechanisms of action of the Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib for immune-mediated disease. J Immunol. 2021;206:1454-68.

32. Kanda M, Kamekura R, Sugawara M, et al. IgG4-related disease administered dupilumab: case series and review of the literature. RMD Open. 2023;9:e003026.

33. Stone JH, Martinez Valle F, Carruthers M, et al. Efficacy and safety of rilzabrutinib, an oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in patients with IgG4-related disease: results from a 52-week, phase 2, open-label, proof-of-concept study. Ann Rheum Dis. 2025;84(Suppl 1):155.

34. Tanaka Y, Stone JH. Perspectives on current and emerging therapies for immunoglobulin G4-related disease. Mod Rheumatol. 2023;33:229-36.

35. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-related disease. Annu Rev Pathol. 2014;9:315-47.

36. Kamekura R, Yamamoto M, Takano K, et al. Circulating PD-1^{+}CXCR5^{-} CD4^{+} T cells underlying the immunological mechanisms of IgG4-related disease. Rheumatol Adv Pract. 2018;2:rky043.

37. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH; ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis. 2019;78:406-12.

38. Wallace ZS, Katz G, Hernandez-Barco YG, Baker MC. Current and future advances in practice: IgG4-related disease. Rheumatol Adv Pract. 2024;8:rkae020.

39. Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, et al. Necessity of early intervention for IgG4-related disease--delayed treatment induces fibrosis progression. Rheumatology (Oxford). 2013;52:679-83.

40. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. Lancet Rheumatol. 2019;1:e55-65.

41. González-García A, Starita-Fajardo G, Lucena López D, et al. New developments in the treatment of IgG4-related disease: a comprehensive clinical approach. J Clin Med. 2025;14:6774.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Derleme / Review

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.22932
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):244-252

Sistemik lupus eritematozusta hematolojik tutulum tedavisi

Treatment of hematologic involvement in systemic lupus erythematosus

Cansu Akleylek[1], Berna Yurttaş[2], Neslihan Yılmaz[3]

[1]*Bağımsız Araştırmacı, Türkiye*
[2]*Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye*
[3]*Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Özet

Sistemik lupus eritematozus (SLE), alevlenme ve remisyonlarla seyreden, klinik prezentasyonu ve seyri açısından belirgin farklılıklar gösterebilen heterojen bir otoimmün hastalıktır. SLE'de hematolojik tutulum; anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi, her üç hematopoetik serinin değişen derecelerde etkilenebildiği geniş bir spektrumda izlenebilir. Bu bulgular, hastalığın herhangi bir evresinde ortaya çıkabileceği gibi, bazı olgularda ilk tutulum paterni olarak da saptanabilmektedir. Bu derlemede, SLE'ye bağlı otoimmün hemolitik anemi, immün trombositopeni, lökopeni, trombotik mikroanjiopatiler (TMA) ve hemofagositik sendrom (HS) tedavisine ilişkin mevcut kanıtlar değerlendirilmiştir. Mevcut verilerin ağırlıklı olarak gözlemsel çalışmalar, olgu raporları ve uzman görüşlerine dayandığı; hematolojik tutulumlara özgü randomize kontrollü çalışmalara ise rastlanmadığı görülmektedir. Tedavi yaklaşımı hematolojik tutulumun tipine ve şiddetine göre değişmekle birlikte, glukokortikoidler çoğu tabloda temel tedavi basamağını oluşturmaktadır. Otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopenide direnç veya relaps tablolarında, immünosüpresif ajanların ve intravenöz immünoglobulinlerin kullanılabileceği bildirilmekle birlikte, bu ajanların erken dönemde steroid azaltıcı olarak kullanımlarına ilişkin veriler sınırlıdır. Diğer taraftan, HS'nin akut tedavisinde yüksek doz kortikosteroidler ile birlikte immünosüpresif ajan kullanımının; TMA'da ise plazma değişimi tedavisinin klinik sonuçları iyileştirebileceği bildirilmektedir. Ancak tüm bu tutulumlarda kanıtlar sınırlı olup kapsamlı öneriler için hematolojik paterne özgü prospektif ve kontrollü çalışmalara duyulan gereksinim devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik lupus eritematozus, otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, lenfopeni, lökopeni, nötropeni, hemofagositik sendrom, trombotik mikroanjiyopatiti

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a heterogeneous autoimmune disease characterized by a relapsing-remitting course and marked variability in clinical presentation and disease course. Hematologic involvement in SLE presents with a broad spectrum, including anemia, leukopenia, and thrombocytopenia, reflecting varying degrees of involvement of all three hematopoietic cell lines. These manifestations may occur at any stage of the disease and, in some cases, may represent the initial pattern of organ involvement. In this review, evidence regarding the treatment of SLE-associated autoimmune hemolytic anemia, immune thrombocytopenia, leukopenia, thrombotic microangiopathies (TMA), and hemophagocytic syndrome (HS) was evaluated. The available evidence is largely derived from observational studies, case reports, and expert opinion, with no randomized controlled trials specifically addressing hematological manifestations identified. Although treatment strategies vary according to the type and severity of hematological involvement, glucocorticoids constitute the cornerstone of therapy in most clinical scenarios. In cases of refractory or relapsing autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia, the use of immunosuppressive agents and intravenous immunoglobulins has been reported; however, evidence supporting their early steroid-sparing use remains limited. Conversely, the combination of high-dose corticosteroids and immunosuppressive agents in the acute management of HS, as well as plasma exchange therapy in TMA, has been reported to improve clinical outcomes. Nevertheless, evidence across all hematological manifestations remains limited, underscoring the ongoing need for prospective, controlled studies tailored to specific hematological patterns to establish comprehensive treatment recommendations.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, autoimmune hemolytic anemia, thrombocytopenia, lymphopenia, leucopenia, neutropenia, hemophagocytic syndrome, thrombotic microangiopathy

İletişim / Correspondence: Dr. Berna Yurttaş,
Tekirdağ İsmail Fehmi Cumalıoğlu Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Tekirdağ, Türkiye
E-posta: bernayurttasmd@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-6096-0340
Geliş Tarihi / Received: 24.02.2026 **Kabul Tarihi / Accepted:** 25.09.2026 **Epub:** 28.09.2026 **Yayın Tarihi / Publication Date:** 19.11.2026

Atıf / Cite this article as: Akleylek C, Yurttaş B, Yılmaz N. Treatment of hematologic involvement in systemic lupus erythematosus. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):244-252

Copyright© 2026 Yazar(lar). Türk Romatoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE) seyrinde hematolojik tutulum, farklı alt tipleri kapsayan geniş bir spektruma sahiptir. Tedavi yaklaşımı hematolojik tutulumun paternine ve şiddetine göre değişmekle birlikte, glukokortikoidler sıklıkla temel tedavi basamağını oluşturmaktadır. İmmünosüpresif ve biyolojik ajanların, özellikle otoimmün hemolitik anemi (OİHA) ve immün trombositopeni tedavisinde olumlu etkileri bildirilmiş olsa da, bu tedavilerin zamanlaması ve süresine ilişkin veriler yetersizdir. Hematolojik tutulumlara özgü kapsamlı tedavi yaklaşımlarının ortaya konulabilmesi için prospektif ve kontrollü çalışmalara olan gereksinim devam etmektedir.

SLE, hastalığın ilk bulgusu olarak ya da seyri sırasında ortaya çıkabilen hematolojik tutulumlarla sık birliktelik gösterir. Lökopeni/lenfopeni, OİHA ve trombositopeni gibi sınıflama kriterlerinde de yer alan bulgular en sık izlenen hematolojik manifestasyonlar arasındadır.[1] Buna karşın, pansitopeni, hemofagositik sendrom (HS) ve trombotik mikroanjiopatiler (TMA) gibi daha nadir ancak klinik açıdan önemli tablolar da görülebilmektedir.

Hematolojik tutulumlar sık karşılaşılan bir sorun olmakla birlikte, çoğu zaman diğer sistem tutulumları ile beraber seyretmeleri ve klinik prezentasyonlarının değişkenliği nedeniyle, literatürde yalnızca hematolojik tutuluma odaklanan, prospektif olarak tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalara (RKÇ) rastlanmamaktadır. Mevcut literatür büyük ölçüde gözlemsel çalışmalar, retrospektif kohort analizleri, olgu serileri ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Bu durum, tedavi yaklaşımlarının çoğu zaman kortikosteroidler, immünosüpresif ajanlar ve biyolojik tedaviler arasında bireysel hasta özelliklerine göre şekillenmesine yol açmakta; yüksek kanıt düzeyine sahip, standardize tedavi algoritmalarının eksikliği ise klinik uygulamada heterojenliğe neden olmaktadır.

Bu derlemede, SLE ile ilişkili hematolojik tutulumların tedavisine yönelik mevcut literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Lökopeni, OİHA, trombositopeni ve daha nadir görülen hematolojik manifestasyonlarda kullanılan tedavi yaklaşımları mevcut yayınlar doğrultusunda değerlendirilmiştir. Bu derlemenin, hematolojik tutulumların yönetiminde kullanılan güncel tedavi seçeneklerine ilişkin genel bir bakış sunması amaçlanmıştır.

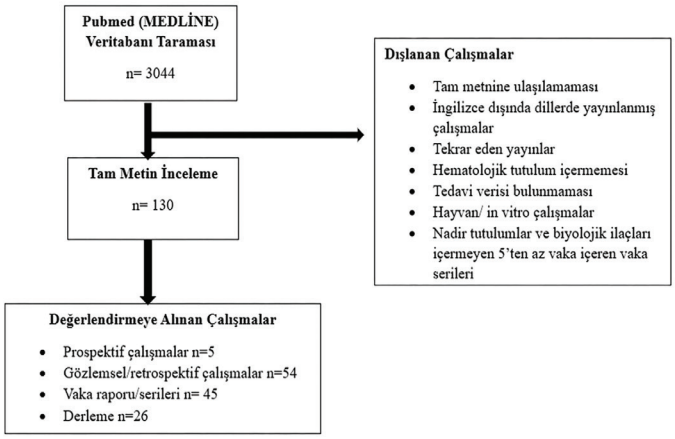
Gereç ve Yöntem

Bu derlemede, SLE hastalarında hematolojik tutulum tedavisi ile ilgili literatür taraması, PubMed veri tabanından "SLE" OR "lupus" AND "cytopenia" OR "hemolytic anemia" OR "immune anemia" OR "leukopenia" OR "lymphopenia" OR "neutropenia" OR "hemophagocytic syndrome" OR "thrombotic microangiopathy" OR "thrombotic thrombocytopenic purpura" OR "thrombocytopenia" AND "therapy" OR "Treatment" OR "glucocorticoid" OR "hydroxychloroquine" OR "antimalarial" OR "methotrexate" OR "leflunomide" OR "calcineurin" OR "cyclosporine" OR "ciclosporin" OR "tacrolimus" OR "voclosporin" OR "azathioprine" OR "mycophenolate" OR "Mycophenolic" OR "cyclophosphamide" OR "rituximab" OR "belimumab" OR "abatacept" OR "biologic" OR "intravenous immunoglobulin" OR "plasma exchange" OR "anifrolumab" OR "obinutuzumab" OR "ofatumumab" OR "ocrelizumab" OR "secukinumab" OR "ustekinumab" OR "tofacitinib" OR "baricitinib" OR "upadacitinib" OR "deucravacitinib" OR "proteasome inhibitors" OR "bortezomib" OR "iberdomide" OR "litifilimab" OR "interleukin 2" OR "daratumumab" OR "CAR-T cell" OR "romiplostim" OR "eltrombopag" OR "splenectomy" OR "eculizumab" anahtar kelimeleri seçilerek, Aralık 2024 tarihinde gerçekleştirilmiş olup tarama tarihine kadar yayınlanmış olan İngilizce dilindeki araştırmalar incelenerek yapılmıştır. Tekrar eden yayınlar, hayvan deneyleri, nadir tutulumlar veya biyolojik ilaçları içermeyen 5'ten az olgu içeren olgu bildirileri, tedavi verisi ve hematolojik tutulum içermeyen ve tam metnine ulaşılamayan yayınlar dışlanmıştır. Başlıklar ve özetler referanslama ve tarama amacıyla Rayyan yazılımına aktarılmış (https://rayyan.ai), daha sonra incelemeye alınmıştır. Yayınların tam metinleri iki bağımsız araştırmacı (C.A. ve B.Y.) tarafından değerlendirilmiş ve uyuşmazlıklar kıdemli bir yazar (N.Y.) tarafından çözülmüştür. Hematolojik tutulumu olan SLE hastalarının sayısı, aldıkları tedavi, tedavi sonuçları, belirtilmişse mortalite oranları not edilmiştir. Klinik ve metodolojik heterojenite nedeniyle meta-analiz yapılamamıştır.

Toplam 3044 makale incelenmiş; 146'sı tekrar eden yayın olması, 2768 makale ise uygun bulunmaması nedeniyle dışlanmış ve 130 yayın değerlendirmeye alınmıştır (Şekil 1). Bunun yanı sıra, konu ile ilişkili uluslararası kılavuzlar da derlemenin hazırlanması sırasında gözden geçirilmiştir.

Sonuçlar

1. Otoimmün hemolitik anemi: SLE hastalarında çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen anemi, en sık hematolojik bulgular arasında yer almakta olup, bunlar içinde yaklaşık %5-10 oranında görülen OİHA lupus sınıflama kriterleri kapsamında değerlendirilmektedir. OİHA tanımı için kılavuzlarda; retikülositoz, düşük haptoglobin düzeyi, artmış indirekt bilirubin, yüksek laktat dehidrogenaz ile birlikte pozitif direkt Coombs (antiglobulin) testi gibi hemoliz bulgularının varlığı esas alınmaktadır.[1] Klinik olarak, ılımlı seyirli olgulardan kısa sürede derinleşerek şiddetli anemiye ilerleyebilen tablolara kadar geniş ve değişken bir spektrum izlenebilmektedir. Lupusa bağlı OİHA, antifosfolipid antikor varlığı ve eşlik eden trombositopeni ile birlikte görülebileceği gibi, renal ve nörolojik tutulum gibi diğer organ bulgularıyla da ilişkili olabilir.



Şekil 1. Hematolojik tutulum tedavisine ilişkin literatürün taranması ve değerlendirmeye alınan çalışmaların seçimi

Literatürdeki retrospektif çalışma ve olgu serileri incelendiğinde, tedavi gerektiren ciddi otoimmün hemolitik anemi tanımı için; pozitif direkt Coombs testi ve artmış retikülosit sayısı ile birlikte hemoglobin (Hb) düzeyinin <8 g/dl olması veya son ölçüme göre Hb düzeyinde 3 g/dL üzeri düşüş kriterleri kullanılmaktadır.[2-5] Tedavi yanıt kriterleri açısından ise; tam yanıt/remisyon, Hb'nin cinsiyete göre normal aralıkta olması (≥11-12 g/dL) ve hemoliz bulgularının ortadan kalkması olarak tanımlanırken, kısmi yanıt, Hb >10 g/dL olması veya tedavi sonrası Hb'de ≥2 g/dL artış sağlanması şeklinde kabul edilmektedir (Tablo 1).[3,6-9]

SLE'nin genellikle multisistemik tutulum ile seyretmesi nedeniyle, lupus ilişkili OİHA tedavisini hedefleyen literatür verileri, sınırlı sayıda prospektif kohort, retrospektif çalışma ve olgu serilerinden oluşmaktadır. Mevcut veriler doğrultusunda, kortikosteroidler [orta veya yüksek doz- 1-2 mg/kg/gün metil prednizolon (MP)] ciddi OİHA'nın birinci basamak tedavisinde ilk tercih edilen ajan olup erken dönemde %90-95'lere varan iyi yanıt oranları bildirilmiştir.[2,3,10-15] Ancak steroid tedavisinin optimal dozu, kullanım süresi ve doz azaltılma rejimine ilişkin net bir öneri bulunmamaktadır. Küçük ölçekli bir çalışmada orta (1 mg/kg/gün MP) ve yüksek doz steroid (>1,5 mg/kg/gün MP) karşılaştırılmış ve gruplar arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.[2] Öte yandan, steroide iyi yanıtlı hastalarda doz azaltılması veya kesilmesi esnasında %70'lere varan relaps oranları bildirilmektedir.[2,3] Relaps riskini azaltmak amacıyla başlangıçta steroid azaltıcı immünosüpresif ajan eklenmesi ise halen tartışmalı bir konudur. Küçük ölçekli retrospektif bir çalışmada, şiddetli olgularda erken dönemde akut tedaviyi takiben immünosüpresif ajanların [rituksimab (RTX), siklofosfamid (CYC), azatiyoprin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF)] kullanılmasının relaps sıklığını anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir.[3] Benzer şekilde danazol, steroid azaltıcı bir başka seçenek olarak küçük bir hasta serisinde değerlendirilmiş ve çoğunluğunu SLE ilişkili sekonder OİHA hastalarının oluşturduğu olgularda yaklaşık %60 oranında iyi yanıt (hematokrit ≥%30 ve glukokortikoid tedavisinin kesilmesi veya minimal doza indirilebilmesi) bildirilmiştir.[16] Ancak ilk basamakta steroide ek immünosüpresif ajan kullanımının gerekliliğine ilişkin kanıtlar halen yetersizdir.

Tablo 1. Lupus ilişkili otoimmün hemolitik anemide tedavi yanıt kriterleri

Yanıt kategorisi	Tanım
Tam yanıt	Hb düzeyinin cinsiyete göre normal aralıkta olması (≥11-12 g/dL) ve hemoliz bulgularının tamamen ortadan kalkması
Kısmi yanıt	Hb düzeyinin >10 g/dL olması veya tedavi sonrasında Hb düzeyinde ≥2 g/dL artış sağlanması

Hb: Hemoglobin

Steroid tedavisine yanıtsız olan (üçüncü hafta sonunda 1-1,5 mg/kg/gün MP tedavisine rağmen yanıt alınamayan), doz azaltılamayan (4-8 hafta içinde MP dozunun 10 mg/gün'ün altına düşürülemeyen) veya relaps gelişen hastalarda ikinci basamak tedaviye geçilmesi önerilmektedir.[11,17-19] İkinci basamak tedavide olgu serileri ve gözlemsel çalışmaların RTX üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Bu küçük ölçekli çalışmalarda RTX, romatoid artrit kılavuzlarına uygun olarak 14 gün ara ile 1000 mg × 2 infüzyon veya lenfoma protokolüne göre haftada bir 375 mg/m^2 × 4 infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Mevcut verilerde SLE ilişkili dirençli OİHA'da, RTX sonrası 6-12. ayda tam veya kısmi yanıt oranları %75-85 arasında bildirilmiştir.[6-9,12-15,20] Ancak RTX tedavisinin izlem süresince hangi sıklıkta tekrarlanması gerektiğine ilişkin net bir bilgi bulunmamaktadır. Dirençli hastalarda, AZA[2], MMF[2,21-24], CYC[2] ve intravenöz immünoglobulin (İVİG)[25-27] kullanımı ile ilgili olgu bildirimleri düzeyinde az sayıda olumlu veri mevcuttur.[12-15] Sınırlı sayıda gözlemsel çalışmada splenektominin dirençli olgularda etkinliği incelenmiş; yanıt oranlarının düşük olduğu, buna karşın postoperatif komplikasyonlar ve enfeksiyon riskinin yüksek seyrettiği bildirilmiştir.[28-31] Bu nedenle splenektomi ancak medikal tedavilerin yetersiz olduğu hastalarda bir seçenek olarak değerlendirilebilir.[13]

Hayatı tehdit eden ciddi hemoliz durumlarında, derin anemiye bağlı dekompansasyonun klinik bulgularının varlığında, standart ajanlara ek kurtarıcı tedavi seçenekleri arasında kan transfüzyonu[18,19], İVİG[2,32] ve plazmaferez düşünülebilir.[12,13]

2. Lökosit değişiklikleri: SLE hastalarında lökosit değişiklikleri en sık görülen bulgular arasındadır. Lökopeni <4000/mm^3, lenfopeni <1000/mm^3 olarak tanımlanırken, nötropeni ise 1500-1000/mm^3 arası ılımlı, <1000/mm^3 orta, <500/mm^3 şiddetli olarak sınıflandırılmaktadır.[1,33-36] Lökopeni, SLE hastalarının önemli bir bölümünde görülmekte olup çalışmalarda yaklaşık %22-60 oranında bildirilmiştir. Lenfopeni (%20-80) ve nötropeni sıklığı ise değişken olup, şiddetli nötropeni daha nadir (<%5-

10) görülmektedir. Lökopeni ve özellikle lenfopeninin yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.[11,35-38]

Lupusta lökosit değişikliklerinin tedavisine yönelik olarak tasarlanmış kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bununla birlikte, farklı nedenlerle steroid ve/veya immünosüpresif tedavi verilen olgularda, klinik remisyon ile birlikte lenfosit sayılarında da artış gözlendiği bildirilmektedir.[36-40] Diğer taraftan SLE'de görülen lökosit değişiklikleri her zaman hastalık aktivitesinin bir göstergesi olmayıp enfeksiyonlar veya kullanılan ilaçlarla da ilişkili olabilmektedir.[5,33] Bu nedenle sitopeni gelişen hastalarda klinik özellikler, eşlik eden laboratuvar bulguları ve kullanılan tedaviler birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle diğer hastalık aktivitesi bulgularının varlığı ile serolojik aktivite göstergelerindeki değişiklikler lupus ilişkili hematolojik tutulumu destekleyebilirken, sitopeninin yeni başlanan veya doz değişikliği yapılan tedavilerle zamansal ilişki göstermesi ilaç ilişkili etiyolojileri düşündürebilmektedir.

Lupus ilişkili immün lenfopeni ve lökopeninin tedavisine yönelik spesifik öneriler bulunmamaktadır. Hidroksiklorokin, SLE tedavisinin temel bileşenlerinden biri olmakla birlikte, lökopeni veya lenfopeniye yönelik özgül bir tedavi olarak değerlendirilmemektedir. Ancak hastalık aktivitesinin kontrolüne katkısı göz önüne alındığında, aktivite ile ilişkili sitopeniler üzerinde yararlı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Retrospektif ve gözlemsel çalışmalar, lenfopeni ve orta/şiddetli nötropeninin enfeksiyon gelişmesi açısından bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmektedir.[11,34,35,38,41,42] Ancak lenfopenik hastalarda *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi ve varicella zoster profilaksisine yönelik önerilere ilişkin veriler yetersizdir. Lupus ilişkili nötropenide granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) tedavisinin etkinliğini değerlendiren sınırlı sayıda olgu bildirisi bulunmaktadır. Bu çalışmalarda G-CSF'in başlıca endikasyonu, şiddetli nötropeniye eşlik eden refrakter enfeksiyon varlığı olup; olguların tamamına yakınında nötropenide düzelme ve enfeksiyon tablosunda gerileme gözlenmiştir. Ancak tedavi kesilmesi sonrası yüksek relaps oranları bildirilmiştir.[38,43,44] Öte yandan G-CSF tedavisinin nadiren lupus alevlenmesine de yol açtığı rapor edilmiştir.[45]

3. İmmün trombositopeni: SLE hastalarında trombositopeni, sık görülen bir hematolojik bulgu olup çoğunlukla immün nedenler ile ilişkilidir. SLE'ye bağlı immün trombositopeni hastaların yaklaşık %7-30'unda bildirilmekte, bazı olgularda SLE tanısından yıllar önce ortaya çıkabilmektedir. Klinik seyir hafif tablolardan ciddi trombositopeniye kadar değişkenlik göstermekle birlikte, trombositopeninin varlığı; yüksek hastalık aktivitesi, hipokomplementemi, antifosfolipid antikor pozitifliği, diğer sitopeniler ve renal tutulum ile beraber izlenebilmekte ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmektedir.[36,40]

Literatürde yer alan retrospektif çalışmalar ve olgu serileri incelendiğinde, tedavi gerektiren ciddi trombositopeni; trombosit sayısının 30.000/mm^3 altında saptanması veya hayatı tehdit edecek kanama varlığında 100.000/mm^3 altında olması şeklinde tanımlanmaktadır.[15,46-49] Tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ise; tam yanıt, trombosit sayısının >100.000/mm^3'e yükselmesi; parsiyel yanıt, bazal trombosit sayısının en az 2 katı ve >30.000/mm^3 olması ve kanama olmaması, yanıtsızlık ise <30000/mm^3 kalması veya kanama varlığı şeklinde kabul edilmektedir (Tablo 2).[46,48-50]

SLE ilişkili ciddi immün trombositopeninin tedavisine yönelik RKÇ bulunmamakta olup, mevcut literatür verileri retrospektif gözlemsel çalışmalar ve olgu serileriyle sınırlıdır. Mevcut verilere göre otoimmün akut trombositopeninin tedavisinde ilk basamak yaklaşım kortikosteroidlerdir. Steroid tedavisinde yüksek doz MP (3 gün 1 gram/gün), deksametazon (40 mg/gün) veya prednizolon (1 mg/kg/gün MP eşdeğer dozda) tercih edilebilir. Steroide alternatif olarak İVİG de akut tedavide kullanılabilmektedir. Her iki tedavi seçeneğiyle de %85-90'lara varan yanıt oranları bildirilmiştir.[3,46,48,51] Bununla birlikte, steroid ve İVİG tedavisinin kesilmesini takiben relaps oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. Diğer taraftan, kortikosteroid azaltıcı ajan olarak MMF, AZA, hidroksiklorokin, CYC, RTX kullanımının relapsı azalttığını gösteren küçük ölçekli retrospektif çalışmalar mevcuttur.[3,6,46,48,51-53]

Bu nedenle, özellikle relaps riski yüksek, eşlik eden organ tutulumu bulunan veya uzun süreli glukokortikoid kullanımının sakıncalı olduğu hastalarda, birinci basamak tedavide kortikosteroidlerle birlikte steroid azaltıcı bir ajan kullanımı düşünülebilir. Öncelikli tercih edilecek immünosüpresif ajanla ilgili RKÇ bulunmamakla birlikte, tedavi seçimi hastanın ek organ tutulumları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.[48]

Refrakter olgularda RTX[6-9,20,54-57], siklosporin A[54,58], CYC[59], Danazol[60,61] ile ilgili küçük olgu serilerine ait olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Yapılan bir karşılaştırmada RTX tedavisinin siklosporin A'ya kıyasla daha yüksek remisyon oranlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiş olup, 6. ay remisyon oranları RTX için %81,8, siklosporin A için %53,5 olarak raporlanmıştır.[54] Dirençli olgularda bir diğer seçenek trombopoetin (TPO) reseptör agonistleri (eltrombopag, romiplostim) olup, olgu serileri ve retrospektif çalışmalarda veriler daha çok eltrombopag üzerine yoğunlaşmasına rağmen her iki ilacın da steroid azaltıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.[47,48,62-67] Ancak TPO reseptör agonistleri, özellikle tromboz açısından yüksek riskli hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır.[68] Splenektomi, dirençli

Tablo 2. Lupus ilişkili immün trombositopenide tedavi yanıt kriterleri

Yanıt kategorisi	Tanım
Tam yanıt	Trombosit sayısı >100.000/mm^3
Kısmi yanıt	Bazal trombosit sayısının en az 2 katı ve >30.000/mm^3 olması ve kanama olmaması

hastalıkta bir diğer tedavi seçeneği olup, gözlemsel çalışmalarda enfeksiyon ve postoperatif komplikasyon risklerine ilişkin çelişkili sonuçlar bildirilmesine rağmen, steroid azaltıcı olumlu etkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte, nüksün önlenmesi amacıyla postoperatif dönemde ek immünosüpresif tedavi gereksinimi ortaya çıkabilmektedir.[48,28,29,69-75]

4. Hemofagositik sendrom: Hemofagositik sendrom, SLE'de nadir görülmekle birlikte yaşamı tehdit edebilen ciddi bir hematolojik manifestasyondur ve erken tanı ile tedavi hayati önem taşır. Klinik olarak inatçı yüksek ateş, pansitopeni, hepatosplenomegali ve lenfadenopatiye eşlik eden belirgin hiperferritinemi, hipertrigliseridemi ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ile prezente olabilir. Tanısal değerlendirmede sıklıkla HLH-2004 kriterleri kullanılmakta olup, erişkin hastalarda klinik ve laboratuvar bulgularını birlikte değerlendiren HScore da HS olasılığının belirlenmesinde kullanılabilmektedir. Patogenezinde, kontrolsüz T-hücre ve makrofaj aktivasyonuna bağlı gelişen sitokin fırtınasının temel rol oynadığı düşünülmektedir. Sıklıkla yüksek hastalık aktivitesi ve eşlik eden enfeksiyonlarla birlikte ortaya çıktığı bildirilmektedir.

SLE ile ilişkili HS yönetimine ilişkin veriler ağırlıklı olarak retrospektif gözlemsel çalışmalar ve olgu serilerine dayanmaktadır. Çalışmalarda, birinci basamak tedavi olarak olguların büyük çoğunluğunda yüksek doz (0,5-2 mg/kg/gün metilprednizolon) veya İV pulse MP (>250 mg/gün) kullanıldığı bildirilmektedir.[76-79] Steroid monoterapisi ile hastaların yarısından fazlasında klinik ve laboratuvar parametrelerde anlamlı yanıt elde edilmektedir.[76-82] Buna karşın, şiddetli başlangıç gösteren olgularda akut tedavide steroidlere ek olarak CYC, siklosporin A, etoposid, İVİG ve az sayıda olguda RTX kullanımının tedavi yanıtını artırabileceği bildirilmektedir.[76,79,82] Ancak birinci basamakta glukokortikoidlerin diğer immünosüpresif ajanlarla kombinasyonu konusunda net ve standartlaştırılmış bir öneri bulunmamaktadır. Öte yandan, sınırlı sayıdaki olgu bildiriminde başlangıç tedavisinde İVİG monoterapisinin yetersiz etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir.[80-82]

Steroide dirençli olgularda tedaviye eklenebilecek seçenekler arasında; CYC, siklosporin, takrolimus, RTX, etoposid ve İVİG yer almakta olup, gözlemsel çalışmalar ve olgu serilerinde bu ajanlarla değişken oranlarda tedavi yanıtları bildirilmiştir.[77,79-82] Etanercept[82,83] ve anakinra[84,85] gibi biyolojik ajanlara ilişkin veriler ise sınırlı olup, etkinlik ve güvenilirlikleri konusunda kesin bir yargıya varmak için mevcut kanıt düzeyi yetersizdir.

5. Trombotik mikroanjiopati: Trombotik mikroanjiyopati, mikrovasküler trombüs oluşumu ile karakterize; mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve başta böbrek ile santral sinir sistemi olmak üzere çeşitli organlarda değişen derecelerde uç organ hasarı ile seyreden heterojen bir klinikopatolojik sendromdur. SLE'de nadir görülmekle birlikte yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olması nedeniyle klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. SLE ile ilişkili TMA; trombotik trombositopenik purpura (TTP), atipik hemolitik üremik sendrom (aHÜS), antifosfolipid sendromu ilişkili mikroanjiyopati ve daha nadir olarak ilaç ya da enfeksiyon ilişkili formları içeren geniş bir klinik spektrumda değerlendirilmektedir.[36,40] SLE ilişkili TMA olgularında ADAMTS13 aktivitesinin değerlendirilmesi, TTP fenotipinin diğer TMA alt tiplerinden ayrımında önemli bir yer tutmaktadır. Ciddi ADAMTS13 eksikliği (<%10) TTP tanısını güçlü şekilde desteklemekle birlikte, SLE ilişkili TMA serilerinin önemli bir kısmında ADAMTS13 aktivitesine ilişkin verilerin bulunmaması, olguların sınıflandırılmasında heterojenliğe yol açmakta ve farklı TMA alt tiplerinin aynı başlık altında değerlendirilmiş olabileceğini düşündürmektedir.

SLE'de TMA ilişkili tutulumların değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde, verilerin büyük ölçüde retrospektif gözlemsel çalışmalar ve olgu bildirimleri ile sınırlı olduğu görülmektedir. Mevcut çalışmalarda, akut dönemde yüksek doz glukokortikoidlerin (İV pulse steroidler dahil) plazma değişimi ile kombine kullanımının yaygın olduğu ve bu yaklaşımın yüksek yanıt oranları (yaklaşık %90) ile ilişkili bulunduğu bildirilmektedir.[86-93] Ayrıca erken dönemde başlanan plazma değişiminin tedavi yanıtını artırdığı ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.[87,91-93]

Otoimmün mekanizmaların (anti-endotel ve anti-ADAMTS13 antikorları gibi), özellikle TTP formu başta olmak üzere SLE ilişkili TMA patogenezinde rol oynadığı düşüncesinden hareketle, bazı gözlemsel çalışmalarda akut tedaviye immünosüpresif ajanlar (CYC, vinkristin, MMF) ve/veya İVİG eklenmiş ve daha yüksek remisyon oranları rapor edilmiştir.[86,89] Benzer şekilde, erken dönemde RTX eklenmesinin mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir.[87,94] Ancak mevcut çalışmaların sınırlı ve heterojen yapısı nedeniyle, steroid ve plazma değişimi kombinasyonuna erken dönemde immünosüpresif tedavi veya RTX eklenmesine ilişkin net ve standart bir öneri bulunmamaktadır.

Standart tedavilere dirençli veya relaps gösteren olgularda bildirilen gözlemsel çalışma ve olgu serilerinde; CYC[89,90,95-97], MMF ve vinkristin[89,93,97,98], RTX[89,91,93,94], İVİG ve siklosporin A[89,91,93,99] ile olumlu yanıtlar elde edildiği belirtilmektedir. Belimumab ile ilgili sınırlı sayıdaki olgu bildiriminde, başlangıç tedavisine yanıt alınan olgularda steroid doz azaltımına katkı sağladığı[88,100], dirençli bazı hastalarda ise diğer tedavilere eklenmesiyle klinik iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.[100,101] Caplacizumab, von Willebrand faktörünü (vWF) hedefleyen monoklonal bir antikor olup, trombosit-vWF etkileşimini inhibe ederek mikrotrombüs oluşumunu engeller. TTP tedavisinde trombosit yanıtını hızlandırdığı ve nüks oranlarını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, SLE ilişkili TMA'daki kullanımına ilişkin veriler halen sınırlıdır.[102]

Kompleman hedefli tedaviler, yeni ajanlar arasında umut vadeden seçenekler olarak değerlendirilmektedir. Primer aHÜS patogenezinde temel rol oynadığı bilinen "kompleman

disregülasyonu"nun, SLE ilişkili TMA gelişiminde de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu doğrultuda, olgu serilerinde anti-C5 monoklonal antikoru olan ekulizumab; steroid ve plazma değişimi tedavilerine dirençli, çoğunlukla ADAMTS13 aktivitesi normal olan olgularda alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılmıştır.[103-107] Sınırlı sayıdaki bu bildirimlerde, standart tedavilere dirençli SLE ilişkili TMA olgularında ekulizumab ile hem hematolojik hem de renal parametrelerde anlamlı iyileşme sağlandığına dair olumlu sonuçlar rapor edilmiştir. Bununla birlikte, tedavinin optimal başlama zamanı, süresi ve hangi hasta grubunda en fazla yarar sağlayacağına ilişkin veriler halen yetersizdir.[106,107]

Tartışma

SLE'nin hematolojik tutulumu; OİHA, immün trombositopeni, lökopeni/lenfopeni, nötropeni, HS ve TMA gibi geniş ve heterojen bir klinik spektrumu kapsamakta olup, hastalık aktivitesi ve prognoz ile yakından ilişkilidir.[4,11,40] Hematolojik bulguların önemli bir kısmı hafif seyredebilmekle birlikte, derin sitopeniler, TMA ve HS gibi tablolar yaşamı tehdit edici özellik gösterebilmektedir.

Klinik uygulamada tedavi seçimi, hematolojik tutulumun tipi ve şiddetinin yanı sıra eşlik eden organ tutulumları, hastalık aktivitesi ve enfeksiyon riski gibi faktörler göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir. Hafif lökopeni ve lenfopeni çoğu zaman yakın izlem ile yönetilebilirken, ciddi OİHA ve trombositopeni, TMA ve HS gibi tablolar hızlı tanı ve immünosüpresif tedavi gerektirebilmektedir. Son yıllarda RTX ve diğer hedefe yönelik tedavilere ilişkin deneyim artmakla birlikte, bu ajanların hematolojik tutulumlardaki yerini netleştirecek kontrollü çalışmalara ihtiyaç devam etmektedir.[6,8,9,54-57]

Bu derlemede değerlendirilen çalışmaların büyük çoğunluğunu retrospektif gözlemsel çalışmalar ve olgu serileri oluşturmaktadır. Özellikle OİHA ve immün trombositopeni için glukokortikoidler, RTX ve çeşitli immünosüpresif ajanlara ilişkin veriler bulunmakla birlikte, doğrudan karşılaştırmalı çalışmalar oldukça sınırlıdır. Hemofagositik sendrom ve trombotik mikroanjiopati gibi nadir tutulumlarda ise mevcut kanıtlar büyük ölçüde olgu serilerine dayanmaktadır. Bu nedenle tedavi etkinliğine ilişkin sonuçlar yorumlanırken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca çalışmalar arasındaki hasta popülasyonları, tedavi protokolleri ve yanıt kriterlerindeki heterojenlik, farklı tedavi yaklaşımlarının doğrudan karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

Sonuç olarak, SLE'ye bağlı hematolojik tutulumların yönetiminde tutulum paternine göre değişen dozlarda glukokortikoidler temel basamağı oluşturmakta ve klinik tabloya göre immünosüpresif tedaviler kullanılmaktadır. Hematolojik tutulumlara özgü prospektif ve kontrollü çalışmaların artması, gelecekte daha standart tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Konsept: C.A., B.Y., N.Y., Dizayn: C.A., B.Y., N.Y., Veri Toplama veya İşleme: C.A., B.Y., N.Y., Analiz veya Yorumlama: C.A., B.Y., N.Y., Literatür Arama: C.A., B.Y., N.Y., Yazan: C.A., B.Y., N.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71:1400-12.
2. Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. Lupus. 2006;15:223-31.
3. Moysidou GS, Garantziotis P, Nikolopoulos D, Katsimbri P, Fanouriakis A, Boumpas DT. Relapses are common in severe hematologic systemic lupus erythematosus and may be prevented by early institution of immunosuppressive agents: a real-life single-center study. Lupus. 2023;32:225-30.
4. Sultan SM, Begum S, Isenberg DA. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with systemic lupus erythematosus who develop severe haematological problems. Rheumatology (Oxford). 2003;42:230-4.
5. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78:736-45.
6. Serris A, Amoura Z, Canouï-Poitrine F, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: a multicenter retrospective cohort study of 71 adults. Am J Hematol. 2018;93:424-9.
7. Lindholm C, Börjesson-Asp K, Zendjanchi K, Sundqvist AC, Tarkowski A, Bokarewa M. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2008;35:826-33.
8. Pinto LF, Velásquez CJ, Prieto C, Mestra L, Forero E, Márquez JD. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. Lupus. 2011;20:1219-26.
9. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, et al.; Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. Arthritis Rheum. 2010;62:2458-66.
10. Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - old and new. Autoimmun Rev. 2013;12:784-91.
11. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, et al. Haematological manifestations of lupus. Lupus Sci Med. 2015;2:e000078.
12. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the first international consensus meeting. Blood Rev. 2020;41:100648.
13. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management

of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2017;177:208-20.

14. Li M, Zhao Y, Zhang Z, et al.; Chinese Rheumatology Association, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Chinese Systemic Lupus Erythematosus Treatment and Research Group. 2020 Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Rheumatol Immunol Res. 2020;1:5-23.
15. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83:15-29.
16. Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. Acta Haematol. 1990;84:122-9.
17. Karpouzas GA. Hematological and lymphoid abnormalities in SLE. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013. p. 426-37.
18. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica. 2014;99:1547-54.
19. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2021;137:1283-94. Erratum in: Blood. 2023;141:438-39.
20. Fernández-Nebro A, de la Fuente JL, Carreño L, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: the LESIMAB study. Lupus. 2012;21:1063-76.
21. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. Scand J Rheumatol. 2007;36:329-37.
22. Alba P, Karim MY, Hunt BJ. Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Lupus. 2003;12:633-5.
23. Mak A, Mok CC. Mycophenolate mofetil for refractory haemolytic anemia in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2005;14:856-8.
24. Pisoni CN, Sanchez FJ, Karim Y, et al. Mycophenolate mofetil in systemic lupus erythematosus: efficacy and tolerability in 86 patients. J Rheumatol. 2005;32:1047-52.
25. Nieto-Aristizábal I, Martínez T, Urbano MA, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: a single-center experience with 63 patients. Lupus. 2019;28:1566-70.
26. Levy Y, Sherer Y, Ahmed A, et al. A study of 20 SLE patients with intravenous immunoglobulin--clinical and serologic response. Lupus. 1999;8:705-12.
27. Zandman-Goddard G, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy and systemic lupus erythematosus. Clin Rev Allergy Immunol. 2005;29:219-28.
28. Sarles HE, Levin WC. The role of splenectomy in the management of acquired autoimmune hemolytic anemia complicating systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1959;26:547-54.
29. Coon WW. Splenectomy for cytopenias associated with systemic lupus erythematosus. Am J Surg. 1988;155:391-4.
30. Rivero SJ, Alger M, Alarcón-Segovia D. Splenectomy for hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. A controlled appraisal. Arch Intern Med. 1979;139:773-6.
31. Akpek G, McAneny D, Weintraub L. Comparative response to splenectomy in Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia with or without associated disease. Am J Hematol. 1999;61:98-102.
32. Roldan R, Roman J, Lopez D, Gonzalez J, Sanchez C, Martinez F. Treatment of hemolytic anemia and severe thrombocytopenia with high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulins in SLE. Scand J Rheumatol. 1994;23:218-9.
33. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012;64:2677-86.
34. Saleh M, Sjöwall J, Bendtsen M, Sjöwall C. The prevalence of neutropenia and association with infections in patients with systemic lupus erythematosus: a Swedish single-center study conducted over 14 years. Rheumatol Int. 2024;44:839-49.
35. Martínez-Baños D, Crispín JC, Lazo-Langner A, Sánchez-Guerrero J. Moderate and severe neutropenia in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2006;45:994-8.
36. Levine AB, Erkan D. Clinical assessment and management of cytopenias in lupus patients. Curr Rheumatol Rep. 2011;13:291-9.
37. Rivero SJ, Díaz-Jouanen E, Alarcón-Segovia D. Lymphopenia in systemic lupus erythematosus. Clinical, diagnostic, and prognostic significance. Arthritis Rheum. 1978;21:295-305.
38. Carli L, Tani C, Vagnani S, Signorini V, Mosca M. Leukopenia, lymphopenia, and neutropenia in systemic lupus erythematosus: Prevalence and clinical impact--a systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2015;45:190-4.
39. Lertchaisataporn K, Kasitanon N, Wangkaew S, Pantana S, Sukitawut W, Louthrenoo W. An evaluation of the association of leukopenia and severe infection in patients with systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol. 2013;19:115-20.
40. Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. J Autoimmun. 2016;74:139-60.
41. Merayo-Chalico J, Gómez-Martín D, Piñeirúa-Menéndez A, Santana-De Anda K, Alcocer-Varela J. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. QJM. 2013;106:451-7.
42. Ng WL, Chu CM, Wu AK, Cheng VC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. QJM. 2006;99:37-47.
43. Hellmich B, Schnabel A, Gross WL. Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. Semin Arthritis Rheum. 1999;29:82-99.
44. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. Arthritis Res Ther. 2005;7:208-14.
45. Euler HH, Harten P, Zeuner RA, Schwab UM. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. J Rheumatol. 1997;24:2153-7.
46. Li HJ, Zheng YQ, Chen L, Lin SP, Zheng XX. Risk factors of significant relapse and appropriate maintenance therapy strategy in SLE-associated immune thrombocytopenia. Ther Adv Chronic Dis. 2023;14:20406223231160688.
47. Jiang X, Shu X, Ge Y. Effectiveness and safety of eltrombopag in connective tissue disease patients with refractory immune thrombocytopenia: a retrospective study. Rheumatol Adv Pract. 2024;8:rkae029.
48. Roussotte M, Gerfaud-Valentin M, Hot A, et al. Immune thrombocytopenia with clinical significance in systemic lupus erythematosus: a retrospective cohort study of 90 patients. Rheumatology (Oxford). 2022;61:3627-39.
49. Li Y, Feng X. Efficacy and safety of tacrolimus in systemic lupus erythematosus patients with refractory thrombocytopenia: a retrospective study. Lupus. 2018;27:60-5.
50. Wu Q, Zhao MX, Huang XS, Lin CS, Xu Q. The use of belimumab on patients with both systemic lupus erythematosus and immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study. Lupus. 2024;33:608-14.

51. Barron N, Arenas-Osuna J, Medina G, et al. Splenectomy in systemic lupus erythematosus and autoimmune hematologic disease: a comparative analysis. Clin Rheumatol. 2018;37:943-8.

52. Cimé-Aké E, Barrera-Vargas A, Demichelis-Gómez R, Ramírez-Alemón M, Rull-Gabayet M. Description of therapeutic strategies in severe systemic lupus erythematosus-associated immune thrombocytopenia: a retrospective cohort study of response and relapse. Clin Rheumatol. 2024;43:2521-32.

53. Khellaf M, Chabrol A, Mahevas M, et al. Hydroxychloroquine is a good second-line treatment for adults with immune thrombocytopenia and positive antinuclear antibodies. Am J Hematol. 2014;89:194-8.

54. Sun F, Chen J, Wu W, et al. Rituximab or cyclosporin in refractory immune thrombocytopenia secondary to connective tissue diseases: a real-world observational retrospective study. Clin Rheumatol. 2020;39:3099-104.

55. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. Lupus. 2010;19:213-9.

56. Chen H, Zheng W, Su J, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus--a prospective pilot study. Rheumatology (Oxford). 2011;50:1640-4.

57. Sans-Pola C, Danés I, Bosch JÀ, Marrero-Álvarez P, Cortés J, Agustí A. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. Front Med (Lausanne). 2023;10:1159794.

58. Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, Perin A, Ferraccioli G, De Vita S. Efficacy of cyclosporin-a in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006;15:76-9.

59. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, Balow JE. Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med. 1990;112:674-7.

60. West SG, Johnson SC. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med. 1988;108:703-6.

61. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, et al. Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. J Rheumatol. 1995;22:1867-71.

62. Gudbrandsdottir S, Frederiksen H, Hasselbalch H. Thrombopoietin-receptor agonists in haematological disorders: the Danish experience. Platelets. 2012;23:423-9.

63. Lusa A, Carlson A. Safety and efficacy of thrombopoeitin mimetics for refractory immune thrombocytopenia purpura in patients with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome: a case series. Lupus. 2018;27:1723-8.

64. Shobha V, Sanil S, Roongta R. Eltrombopag: efficacy and safety in steroid refractory lupus-associated immune thrombocytopenia. J Clin Rheumatol. 2020;26:274-8.

65. Li W, Wang D, Ma L, et al. Eltrombopag in severe immune thrombocytopenia secondary to connective tissue disease: a report of 17 patients and literature review. Clin Rheumatol. 2023;42:1451-7.

66. Patwardhan P, Landsteiner A, Lal LS, et al. Eltrombopag treatment of patients with secondary immune thrombocytopenia: retrospective EHR analysis. Ann Hematol. 2022;101:11-9.

67. Maroun MC, Ososki R, Andersen JC, Dhar JP. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2015;24:746-50.

68. Catalá-López F, Corrales I, de la Fuente-Honrubia C, et al. Risk of thromboembolism with thrombopoietin receptor agonists in adult patients with thrombocytopenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Med Clin (Barc). 2015;145:511-9.

69. Gruenberg JC, VanSlyck EJ, Abraham JP. Splenectomy in systemic lupus erythematosis. Am Surg. 1986;52:366-70.

70. Li R, Liu G, Wang K, et al. Splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus in 11 Chinese patients. Rheumatol Int. 2011;31:9-15.

71. Zhou J, Wu Z, Zhou Z, et al. Efficacy and safety of laparoscopic splenectomy in thrombocytopenia secondary to systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2013;32:1131-8.

72. Arnal C, Piette JC, Léone J, et al. Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. J Rheumatol. 2002;29:75-83.

73. Homan WP, Dineen P. The role of splenectomy in the treatment of thrombocytopenic purpura due to systemic lupus erythematosus. Ann Surg. 1978;187:52-6.

74. Hall S, McCormick JL Jr, Greipp PR, Michet CJ Jr, McKenna CH. Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med. 1985;102:325-8.

75. You YN, Tefferi A, Nagorney DM. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. Ann Surg. 2004;240:286-92.

76. Liu AC, Yang Y, Li MT, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: a multicenter, case-control study in China. Clin Rheumatol. 2018;37:93-100.

77. Wafa A, Hicham H, Naoufal R, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a study of 20 Moroccan adult patients. Clin Rheumatol. 2022;41:2021-33.

78. Wang J, Rong W, Yan H. Eighty-six cases of clinical characteristics and outcomes of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a meta-analysis study. Immun Inflamm Dis. 2024;12:e1364.

79. Gavand PE, Serio I, Arnaud L, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: a study of 103 episodes in 89 adult patients. Autoimmun Rev. 2017;16:743-9.

80. Lambotte O, Khellaf M, Harmouche H, et al. Characteristics and long-term outcome of 15 episodes of systemic lupus erythematosus-associated hemophagocytic syndrome. Medicine (Baltimore). 2006;85:169-82.

81. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, et al. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. Rheumatology (Oxford). 2008;47:1686-91.

82. Kumakura S, Murakawa Y. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. Arthritis Rheumatol. 2014;66:2297-307.

83. Takahashi N, Naniwa T, Banno S. Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome. Mod Rheumatol. 2008;18:72-5.

84. Egües Dubuc CA, Uriarte Ecenarro M, Meneses Villalba C, Aldasoro Cáceres V, Hernando Rubio I, Belzunegui Otano J. Hemophagocytic syndrome as the initial manifestation of systemic lupus erythematosus. Reumatol Clin. 2014;10:321-4.

85. Tayer-Shifman OE, Ben-Chetrit E. Refractory macrophage activation syndrome in a patient with SLE and APLA syndrome - successful use of

PET- CT and Anakinra in its diagnosis and treatment. Mod Rheumatol. 2015;25:954-7.

86. Yue C, Su J, Fan X, et al. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with and without systemic lupus erythematosus: a retrospective study. Orphanet J Rare Dis. 2020;15:225.

87. Sun F, Wang X, Wu W, et al. TMA secondary to SLE: rituximab improves overall but not renal survival. Clin Rheumatol. 2018;37:213-8.

88. Liu J, Yan M, Wen R, Li J. Sequential treatment of rituximab and belimumab in thrombotic thrombocytopenia purpura associated with systemic lupus erythematous: a respective case series and literature review. Int J Rheum Dis. 2023;26:960-4.

89. Jiang H, An X, Li Y, et al. Clinical features and prognostic factors of thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a literature review of 105 cases from 1999 to 2011. Clin Rheumatol. 2014;33:419-27.

90. Aleem A, Al-Sugair S. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. Acta Haematol. 2006;115:68-73.

91. Chen MH, Chen MH, Chen WS, et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: a cohort study in North Taiwan. Rheumatology (Oxford). 2011;50:768-75.

92. Kwok SK, Ju JH, Cho CS, Kim HY, Park SH. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: risk factors and clinical outcome: a single centre study. Lupus. 2009;18:16-21.

93. Letchumanan P, Ng HJ, Lee LH, Thumboo J. A comparison of thrombotic thrombocytopenic purpura in an inception cohort of patients with and without systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2009;48:399-403.

94. Mutoh T, Ohashi K, Nagai T, Sugiura A, Kudo M, Fujii H. Upfront rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: a case-based review. Rheumatol Int. 2023;43:373-81.

95. Fox DA, Faix JD, Coblyn J, Fraser P, Smith B, Weinblatt ME. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. Annals of the Rheumatic Diseases. 1986;45:319-22.

96. Starck M, Abedinpour F, Dendorfer U, et al. Acquired thrombotic thrombocytopenic purpura as the presenting symptom of systemic lupus erythematosus. Successful treatment with plasma exchange and immunosuppression--report of two cases. Eur J Haematol. 2005;75:436-40.

97. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. Lupus. 2002;11:443-50.

98. George P, Das J, Pawar B, Kakkar N. Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus: successful management of a rare presentation. Indian J Crit Care Med. 2008;12:128-31.

99. Enami T, Suzuki T, Ito S, et al. Successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura with cyclosporine and corticosteroids in a patient with systemic lupus erythematosus and antibodies to ADAMTS13. Intern Med. 2007;46:1033-7.

100. Tong JJ, Xiao H, Xu SQ. A case report of systemic lupus erythematosus presented as thrombotic thrombocytopenic purpura and successfully treated with plasmapheresis and belimumab. Ther Apher Dial. 2022;26:856-7.

101. Liang SJ, Zheng QY, Li MS, Lv MY, Chen WT, Yang Y. Response to belimumab in thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: a case-based review. Clin Rheumatol. 2022;41:2561-9.

102. Pramanik D, Bhardwaj D, Karmani VK, Raval GG, Kutlar A. Successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) with caplacizumab: a case report. Cureus. 2023;15:e42423.

103. Cavero T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:466-74.

104. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature. Semin Arthritis Rheum. 2019;49:74-83.

105. de Holanda MI, Pôrto LC, Wagner T, Christiani LF, Palma LMP. Use of eculizumab in a systemic lupus erythemathosus patient presenting thrombotic microangiopathy and heterozygous deletion in CFHR1-CFHR3. A case report and systematic review. Clin Rheumatol. 2017;36:2859-67.

106. Bermea RS, Sharma N, Cohen K, Liarski VM. Use of Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome, complicating systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol. 2016;22:320-3.

107. Smith J, Hans V, Yacyshyn E, Rouhi A, Oliver M. Systemic lupus erythematosus presenting with atypical hemolytic uremic syndrome: a case report and review of the literature. Rheumatol Int. 2024;44:2213-25.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Derleme / Review

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.64936
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):253-261

Gelişmiş antiromatizmal ilaç tedavisi alacak hastalarda tüberküloz taraması ve tedavisi için Türkiye Romatoloji Derneği önerileri

Recommendations of the Turkish Society for Rheumatology on tuberculosis screening and treatment in patients receiving advanced antirheumatic drug therapy

Cemal Bes[1], Rabia Deniz[1], Mustafa Ekici[2], Ufuk İlgen[3], Burak İnce[4], Zehra Özsoy[5], Şerife Çoşkun Sağırkaya[6], Mehmet Soy[7], Veli Yazısız[8], Şükran Erten[9], Timuçin Kaşifoğlu[10], İhsan Ertenli[2]

[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[3]Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye
[4]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[5]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[6]Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
[7]Altınbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[8]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
[9]Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[10]Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet

Tüberküloz (TB), Bacillus Calmette-Guérin aşılamasına rağmen ülkemizde önemini koruyan bir halk sağlığı sorunudur. Romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan biyolojik ve hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (b/tsDMARD'ler), immün yanıtı baskılamaları nedeniyle latent TB'nin reaktivasyonu ve yeni TB gelişimi açısından ek risk oluşturur. Bu nedenle gelişmiş tedavi öncesinde, sırasında ve sonrasında uygun tarama, tedavi ve izlem stratejilerinin belirlenmesi kritik öneme sahiptir. Türkiye Romatoloji Derneği Tüberküloz Çalışma Grubu tarafından hazırlanan bu öneriler, sistematik literatür taraması, ulusal ve uluslararası kılavuzların incelenmesi ve 12 uzmanın katıldığı Delphi konsensus süreci ile oluşturulmuştur. Rehber; latent TB tanımı, tüberkülin deri testi ve interferon gamma salınım testlerinin kullanımı ve yorumlanması, latent TB tedavi rejimleri ve süreleri, gebelik ve emzirme döneminde yaklaşım, geçirilmiş TB öyküsü olan hastalarda izlem, gelişmiş tedavi altında TB gelişimi ve yeniden tedavi planlaması gibi başlıkları kapsamaktadır. Latent TB saptanan hastalarda öncelikli latent TB tedavi rejimi izoniazid 9 ay olarak önerilmiş, alternatif şemalar tanımlanmıştır. TB tüberküloz

Abstract

Tuberculosis (TB) remains a significant public health concern in endemic countries despite widespread Bacillus Calmette-Guérin vaccination. In rheumatology practice, biologic and targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (b/tsDMARDs) alter immune responses and increase the risk of reactivation of latent TB infection or development of new TB. Therefore, appropriate screening, treatment, and follow-up strategies before, during, and after initiation of advanced therapies are essential. These recommendations were developed by the Tuberculosis Working Group of the Turkish Society for Rheumatology through a systematic literature review, an evaluation of national and international guidelines, and a Delphi consensus process involving 12 experts. The recommendations address key clinical questions, including the definition of latent TB, the interpretation of the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay, the selection and duration of treatment regimens, management during pregnancy and lactation, the approach to patients with prior TB, and the management of TB occurring during advanced therapies. Isoniazid is recommended for nine months as the first-line treatment, with alternative

İletişim / Correspondence: Prof. Dr. Cemal Bes,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: cemalbes@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-1730-2991
Geliş Tarihi / Received: 13.07.2026 **Kabul Tarihi / Accepted:** 09.10.2026 **Epub:** 09.10.2026 **Yayın Tarihi / Publication Date:** 19.11.2026

Atıf / Cite this article as: Bes C, Deniz R, Ekici M, et al. Recommendations of the Turkish Society for Rheumatology on tuberculosis screening and treatment in patients receiving advanced antirheumatic drug therapy. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):253-261

Copyright© 2026 Yazar(lar). Türk Romatoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Özet

tedavisi ve gelişmiş tedavilerin zamanlamasının hastalık aktivitesine göre planlanması önerilmiştir. Bu rehber ile, b/tsDMARD tedavilerinde latent ve aktif TB tarama ve yönetimi hakkında klinisyenlere pratik ve ulusal verilerle uyumlu bir yol haritası sunulması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Latent tüberküloz, biyolojik tedavi, bDMARD, tsDMARD, anti-TNF, IGRA, tüberkülin deri testi, romatolojik hastalıklar, Delphi konsensus

Abstract

options specified for particular clinical scenarios. The timing of advanced therapy initiation relative to latent TB treatment should be individualized based on disease activity and TB risk assessment. These recommendations aim to provide clinicians with a practical roadmap for latent and active TB screening and management in patients receiving b/tsDMARD treatments, and are consistent with national data.

Keywords: Latent tuberculosis, biologic therapy, bDMARD, tsDMARD, anti-TNF, IGRA, tuberculin skin test, rheumatic diseases, Delphi consensus

Giriş

Tüberküloz (TB), Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşılamasına rağmen endemik özellik gösteren ülkelerde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir.[1] Romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan gelişmiş tedaviler olan biyolojik ve hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (bDMARD ve tsDMARD) immün yanıtı değiştirmeleri nedeniyle TB gelişimi veya latent TB enfeksiyonu reaktivasyonu açısından ek bir risk oluşturabilmektedir.[2] Bu nedenle gelişmiş tedavi başlanmadan önce, tedavi sırasında ve sonrasında TB yönünden tarama, uygun latent TB tedavisi ve güvenli takip stratejilerinin tanımlanması son derece önemlidir.

Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) adına Tüberküloz Çalışma Grubu, TB ile ilgili romatoloji pratiğinde sık karşılaşılan klinik sorunların çözümü için, Türkiye koşullarını da göz önünde bulundurarak, bilimsel kanıtlar ve ulusal gerçek yaşam verileriyle uyumlu pratik ve uygulanabilir öneriler hazırlanmasını planlamıştır. Bu önerilerin geliştirilmesinde amaç, b/tsDMARD ajanlar başlanacak hastalarda latent TB taraması, tanımlaması ve tedavi yaklaşımları konusunda güncel, tutarlı ve pratik bilgiler sunmaktır. Ayrıca, (a) b/tsDMARD tedavisi almakta olan hastaların TB riski açısından takibi, (b) latent veya aktif TB tanısı alan hastalarda tedavi stratejilerinin belirlenmesi, konularında klinisyenlere yardımcı bir rehber oluşturulması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Grubu

Bu öneriler, TRD tarafından oluşturulan "Tüberküloz Çalışma Grubu" üyelerinin katılımıyla geliştirilmiştir. Grupta 12 romatoloji uzmanı görev almıştır. Tüm katılımcılar olası çıkar çatışmalarını beyan etti. Bu çalışma sistematik bir literatür taramasına ve uzman görüşüne dayanmaktadır; hasta veya kamu katılımını içermemektedir.

Klinik Soruların Oluşturulması

Romatoloji pratiğinde TB ile ilgili sık karşılaşılan ve karar verilmesi güç olan konular temel alınarak toplam 13 rehber sorusu tanımlanmıştır. Bu sorular, latent TB taraması, tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gamma salınım testi (IGRA) yorumlanması, latent TB tedavi süresi ve ilaç seçimi, gebelik/emzirme döneminde yaklaşım, geçirilmiş TB öyküsü olan hastalarda izlem ve gelişmiş tedavi-TB etkileşimi gibi odak alanları kapsamaktadır. Klinik kararların yapılandırılması için tüm rehber soruları PICO sistemine göre ele alınmıştır.

Romatoloji pratiğinde TB ile ilgili cevaplanması gereken PICO soruları aşağıda listelenmiştir;

Soru 1: Latent TB tanımı nedir?

Soru 2: Tarama yöntemleri neler? TDT, IGRA, akciğer grafisinden hangileri kullanılmalıdır? TDT mi IGRA testi mi seçilmelidir? Birbirlerine üstünlükleri nedir?

Soru 3: Latent TB tanımı için TDT sınırı ne olmalıdır?

Soru 4: Latent TB tedavisi: hangi ilaç ile ne kadar süre kullanılmalıdır?

Soru 5: Gebelerde ve emziren annelerde tarama ve latent TB tedavi yaklaşımı nasıl olmalıdır?

Soru 6: Latent TB için tedavi alanlarda koruyuculuk süresi ne kadardır? Tekrar tedavi gerekir mi; kaç yıl sonra tekrarlanmalıdır?

Soru 7: İmmünosüpresif ilaç alan hastalarda tarama nasıl olmalıdır?

Soru 8: TB geçirmiş olan hastalarda b/tsDMARD tedavileri başlanacaksa TB yönünden tarama ve tedavi nasıl olmalıdır?

Soru 9: b/tsDMARD tedavisi alan hastalarda TB sıklığı, TB gelişimi yönünden hastalar hangi sıklıkta ve nasıl taranmalıdır?

Soru 10: b/tsDMARD tedavisi altında TB gelişen hastalarda anti-TB tedavi ve tekrar gelişmiş tedavi başlanacaksa zamanlama ve ilaç seçimi nasıl olmalıdır?

Soru 11: TB tedavisi almış olan veya latent TB tedavisini tamamlayanlarda takip protokolü, tarama nasıl olmalıdır?

Soru 12: Latent TB tedavisine başladıktan sonra ne zaman b/tsDMARD tedavilerine başlanabilir, latent TB tedavisi ile b/tsDMARD tedavileri eş zamanlı verilebilir mi?

Soru 13: b/tsDMARD tedavilerinde TB gelişme riski açısından ilaçlar arasında farklılık var mı?

Literatür Taraması

Tanımlanan sorular doğrultusunda PubMed, Scopus ve Web of Science veri tabanlarında sistematik tarama yapılmış;

ulusal rehberler, uluslararası öneriler ve gerçek yaşam verileri incelenmiştir.

Delphi Konsensus süreci

Her bir PICO sorusu için literatürdeki kanıtlar ve uzmanların deneyimi birleştirilerek taslak öneriler hazırlanmıştır. Taslak öneriler üzerinde tüm grup üyeleri görüşlerini belirtmiş ve önerilere son şekli verilmiştir. Öneriler grup içinde Delphi oylamasına sunulmuş ve Likert ölçeği ile puanlanmıştır (1: kesinlikle katılmıyorum - 5: kesinlikle katılıyorum). Her önerinin sonunda ortalama öneriye katılım puanı verilmiştir.

Öneriler

Bu bölüm, tanımlanan rehber soruları kapsamında yapılan sistematik literatür taraması ve uzman görüşleri birleştirilerek çalışma grubu tarafından oluşturulan ve üzerinde fikir birliğine varılan öneri ve özetleri sunmaktadır.

1. Latent TB Tanımı Nedir?

Öneri 1: TB'ye ait klinik yakınma ve bulgusu olmayan, TB basili ile karşılaşmış olduğunu gösteren pozitif TB kan testi (IGRA) veya TDT sonuçlarına sahip olan, tipik olarak normal akciğer grafilerine sahip olan ya da anormal akciğer grafisi olanlarda uygun yöntemlerle aktif TB'nin dışlandığı olgular olarak tanımlanır (katılım puanı: 5.0).[1,2]

2. Latent TB Taramasına Yönelik Öneriler

2.1. Gelişmiş tedavi alacak olan hastalarda latent TB yönünden hastalar nasıl taranmalıdır?

Öneri 2: Latent TB taraması için akciğer grafisine ek olarak TDT veya IGRA testi uygulanmalıdır (katılım puanı: 5.0).[3-6]

2.2. Latent TB taramasında hangi test tercih edilmelidir?

Öneri 3: Latent TB taramasında TDT veya IGRA tercih edilebilir, ikisinin de kullanılmasında sakınca yoktur, ancak olanak var ise IGRA tercih edilmelidir (katılım puanı: 5.0).[7-14]

Latent TB taramasında yüksek özgüllük ve duyarlılık göstermesi ve BCG aşısından daha az etkilenmesi nedeni ile IGRA tercih edilmelidir.[5,6,15-22]

2.3. Gelişmiş tedavi öncesi TDT sonucuna göre yaklaşım nasıl olmalıdır?

Öneri 4: Latent TB taramasında ilk test olarak TDT tercih edildiğinde 5 mm ve üzeri endürasyon pozitif kabul edilir ve latent TB'ye yönelik tedavi verilir (katılım puanı: 4.83).[23-25]

Öneri 5: Endürasyon 5 mm'nin altında olan olgularda IGRA veya 1-3 hafta sonra TDT tekrarı (*booster*) önerilir (katılım puanı: 4.83).[24-26]

2.4. Gelişmiş tedavi öncesi TDT ve/veya IGRA testi negatif olan hastalarda tarama testi tekrarı ne zaman olmalıdır?

Öneri 6: Başlangıçta tarama TDT veya IGRA'sı negatif olan; bDMARD veya tsDMARD tedavisi alan yüksek riskli hastalarda birinci yıldan sonra hekimin değerlendirmesi sonrası tekrar latent TB taraması önerilir (katılım puanı: 4.92).[27-31]

2.5. Kontrol tarama testi pozitif saptanan hastalara ne yapılmalıdır?

Öneri 7: Tekrarlanan testte pozitiflik saptandığında latent TB tedavisi verilmelidir (katılım puanı: 4.92).[19,32,33]

Öneri 8: Taramanın öncelikle IGRA kan testleri ile, şayet erişim imkanı yoksa TDT kullanılarak yapılması uygundur (katılım puanı: 5.0).[27-31]

2.6. Latent TB ya da geçmişteki aktif TB tedavi bilgisi net olmayan hastalara nasıl yaklaşılmalıdır?

Öneri 9: TB tarama testlerinde pozitiflik saptanan ve tedavi bilgisi net olmayan/almamış ama mevcut vizitte aktif TB enfeksiyonu bulgusu da olmayanlara latent TB varmış gibi yaklaşılıp standart latent TB tedavi rejimi planlanmalıdır (katılım puanı: 4.83).

3. Latent TB Tedavisi için Verilecek İlaç Seçenekleri ve Kullanım Süreleri

3.1. Latent TB tedavisi için hangi ilaç ne kadar süre ile kullanılmalıdır? İzoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PRZ) ve etanbutol (ETB) seçeneklerinin tedavide önceliği nasıl olmalıdır?

Öneri 10: Latent TB tedavisi için INH monoterapisi 9 ay boyunca 300 mg/gün dozda ilk seçenek olarak verilmelidir (katılım puanı: 4.92).[3,34-37]

Öneri 11: Gelişmiş tedavi ajanı kesilse bile bu koruma tedavisi başlandıysa mümkünse tamamlanmalıdır (katılım puanı: 5.0).[37]

INH aldıkları müddetçe hastalara piridoksin desteği ile nöropati profilaksisi önerilir (katılım puanı 4.83).

3.2. INH alamayan hastalarda alternatifler, ilaç kombinasyonları ve önerilen süre nasıl olmalıdır?

Öneri 12: INH kullanamayan hastalarda ilk alternatif RIF 600 mg/gün 4 aylık tedavi şeklinde olmalıdır (katılım puanı: 4.92).[3,34,36-39]

Öneri 13: Alternatif olarak, RIF 600 mg + INH 300 mg kombinasyonu 3 veya 4 ay boyunca, INH 900 mg/haftada bir ve rifapentine 900 mg/haftada bir, 3 aylık kombinasyon olarak, RIF ve PRZ günlük kombinasyonu 2 ay boyunca, hepatotoksiteteye dikkat edilmek suretiyle, Levofloksasin (1000 mg/gün) veya moksifloksasin (400 mg/gün) ile ETB (2000 mg/gün) veya etionamid (750 mg/gün) kombinasyonu 6 ay boyunca verilebilir (katılım puanı: 4.92).[3,27,34,36,37,39-46]

4. TB Geçirmiş olan Hastalarda Gelişmiş Tedavi Başlanacağı Zaman Tarama Nasıl Olmalıdır?

Öneri 14: Daha önce TB geçiren hastalarda tarama için TDT ve IGRA gibi testler uygun değildir; klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile aktif TB açısından tarama yapılmalıdır (katılım puanı: 5.0).[37]

5. Latent TB Tedavisi Almış olan Hastalarda Takip Önerileri

5.1. Latent TB tedavisi almış olan hastalarda bu tedavinin ne kadar süre için koruyucu olduğu kabul edilir?

Öneri 15: INH monoterapisini 6 ay tamamlayanların 7 yıl, 9 ay tamamlayanların 10 yıl ve organ tutulumuna göre uygun süreli TB tedavisini aralıksız tamamlayanların 10 yıl koruma altında olduğu kabul edilir (katılım puanı: 4.92).[47-53]

Öneri 16: Latent TB tedavisini tamamlamış hastalarda, koruyuculuğun 10 yılın üzerinde devam ettiği gösterilmiştir ve tekrar tedavi uygulanmasına dair veri bulunmamaktadır (katılım puanı: 4.92).[54]

Öneri 17: Belirtilen sürelerin son kısmına gelen ve TB temas/aktivasyon riski yüksek sosyoekonomik şartlar/riskli popülasyonda (yüksek riskli popülasyon: ev, işyeri gibi yakın çevresinde aktif TB'li olgu varsa, ceza evinde kalma öyküsü, madde kullanımı, kışla yaşamı varsa, günlük toplu taşıma kullanımı...) yer alan bireylerde yeniden tedavi verilmesi önerilir (katılım puanı: 4.83).[37]

Öneri 18: On yıl (yukarıda verilen süreler) içinde tamamlanmış TB tedavi öyküsü olan ve TB enfeksiyonunu düşündürür bulgusu olmayan hastalara doğrudan gelişmiş tedavi başlanabilir (katılım puanı: 4.92).[54,55]

5.2. Latent TB'ye yönelik verilen tedavinin yeterliliği ve etkililik açısından nasıl değerlendirilmelidir?

Öneri 19: TB tedavisinin uygun, aralıksız ve yeterli süre alınıp alınmadığı Verem Savaş Dispanseri kayıtları ve hasta belgeleri ile doğrulanmalıdır (katılım puanı: 4.83).[37]

5.3. Latent TB tedavisine başlandıktan sonra bDMARD veya tsDMARD tedavisine ne zaman başlanabilir?

Öneri 20: Latent TB saptanan ve buna yönelik tedavi başlanan hastalarda, romatolojik hastalık aktivitesi müsaade ediyorsa 4 hafta sonra bDMARD veya tsDMARD başlanmalıdır (katılım puanı: 4.92).[32,34,36,37,56]

5.4. Latent TB tedavisi ile bDMARD veya tsDMARD tedavisi eş zamanlı verilebilir mi?

Öneri 21: Ciddi romatolojik hastalık aktivitesi varsa latent TB tedavisi ile birlikte bDMARD veya tsDMARD tedavisi 4 hafta beklenmeksizin de başlanabilir ancak TB gelişimi açısından yakın klinik, laboratuvar ve gereğinde görüntüleme ile takip önerilir (katılım puanı: 5.0).[28,34,57]

Öneri 22: Türkiye gerçek yaşam verilerine göre eş zamanlı latent TB tedavisi ve b/tsDMARD başlanan hastalarda bir TB alevlenmesi görülmediğinden romatolojik açıdan ciddi aktivitesi olan ve aktif TB enfeksiyonu olmadığı gösterilen hastalarda latent TB tedavisi ve gelişmiş tedaviler eş zamanlı başlanabilir (katılım puanı: 4.92).

6. bDMARD veya tsDMARD Arasında TB Gelişme Riski Açısından Farklılık Var mıdır?

Öneri 23: TB gelişme riski biyolojik ilaçlar arasında anti-tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ilaç grubunda non-anti-TNF-α olanlara göre daha yüksektir (katılım puanı: 4.92).[28,29,31,58,59]

Öneri 24: Anti-TNF-α sınıfı içerisinde ise kimerik (infliximab), monoklonal antikor (adalimumab, golimumab) ve pegile anti-TNF-α (certolizumab) tedavisi altında TB gelişme riski TNF-α reseptör füzyon proteinine (etanercept) göre daha yüksektir (katılım puanı: 4.92).[28,30,38,60-62]

Öneri 25: Anti TNF-α grubu dışındaki ilaçlar ile TB gelişim riski yüksekten düşüğe sırasıyla Janus kinaz inhibitörleri (tsDMARD grubu ilaçlar: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib), interlökin-6 (IL-6) antagonistleri (tocilizumab, sarilimumab, calakizumab), sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 (CTLA-4) inhibitörü (abatasept), IL-1 antagonistleri (anakinra ve kanakinumab), anti CD-20 (ritüksimab), anti IL-17 (ixekizumab, sekukinumab), ustekinumab ve IL-23 inhibitörleri (guselkumab, rizankizumab)'dır (katılım puanı: 4.75).[2,28,63-83]

7. Aktif TB Değerlendirmesi ve Yönetimi

7.1. Aktif TB şüphesi varsa nasıl yaklaşılmalıdır?

Öneri 26: Aktif TB kliniği varlığı görüntüleme, klinik ve laboratuvar tetkikleri ile araştırılmalıdır (katılım puanı: 5.0).[3]

Öneri 27: bDMARD veya tsDMARD tedavileri almakta olan hastalarda aktif TB şüphesi varsa, gelişmiş tedaviler incelemeler tamamlanana kadar durdurulmalıdır (katılım puanı: 4.92).[3]

Öneri 28: Aktif hastalık varsa yeniden TB tedavisi başlanması için ilgili branşlarla hasta değerlendirilmeli ve TB kontrol edilene kadar gelişmiş tedavi verilmemelidir (katılım puanı: 4.92).[84]

7.2. bDMARD veya tsDMARD ilaç tedavisi almakta iken TB gelişen hastalarda anti-TB tedavi; bDMARD ve tsDMARD tedaviler tekrar başlanacaksa zamanlama ve ilaç seçimi nasıl olmalıdır?

Öneri 29: bDMARD veya tsDMARD ilaç tedavisi altında TB gelişen hastalarda anti-TB tedavi Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberine uygun şekilde başlanır (katılım puanı: 5).[3,34,37]

Öneri 30: TB gelişen hastalarda tekrar gelişmiş tedavi başlanacaksa öncelikle TB tedavisinin tamamlanması önerilir. Hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda b/tsDMARD ajanlar en erken TB tedavisi başlandıktan 2 ay sonra verilebilir (katılım puanı: 4.92).[27,85]

7.3. bDMARD ve tsDMARD tedavileri altında TB gelişen hastalarda antiromatizmal ilaç seçimi nasıl olmalıdır?

Öneri 31: Hastalarda TB reaktivasyonu yönünden daha düşük risk taşıyan ilaçlar tercih edilmelidir. Monoklonal anti-TNF antikorların, reseptör füzyon proteinlerine göre TB riski daha yüksektir. Tocilizumab (anti-IL-6), abatasept, ustekinumab, sekukinumab, apremilast ve rituximab ilişkili TB riski anti-TNF

grubu ilaçlar ile karşılaştırıldığında daha düşüktür (katılım puanı: 5).[2,66,86-92]

8. TB Enfeksiyonu veya Latent TB Tedavisini Tamamlayanlarda Uzun Süreli Takip Protokolü, Tarama ve Yeniden Tedavi Yaklaşımı Nasıl Olmalıdır?

Öneri 32: TB enfeksiyonu tedavisi veya latent TB tedavisini tamamlayanlarda 3 ayda bir fizik muayene ve gerekirse etkilenen sisteme yönelik ileri inceleme ile takip önerilmektedir. Bu hastalarda TDT ve IGRA testi tanıya yardımcı olmadığından önerilmez. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine göre TB aktivitesi aranmalıdır (katılım puanı: 4.75).[37,66]

Öneri 33: Aktif TB saptanırsa anti-TB tedavi verilir. Aktif hastalık saptanmamış ancak geçmiş tedavi ve re-enfeksiyon açısından şüpheli bir durum varsa ilgili uzman tarafından koruma tedavisi açısından tekrar değerlendirilmelidir (katılım puanı: 4.92).[37]

9. Özellikli Gruplar İçin Öneriler

9.1. Gebelerde latent TB taraması nasıl yapılmalıdır?

Öneri 34: Gebelerde latent TB taraması için TDT ve IGRA testleri güvenlidir ve her iki yöntem de kullanılabilir (katılım puanı: 4.83).[26,93-95]

9.2. Gebelerde latent TB tedavisi nasıl yapılmalıdır?

Öneri 35: Latent TB tanısı konulan ve bDMARD tedavisi planlanan gebelerde tedavi için 9 ay süreyle INH tedavisi ilk seçenektir. Bu hastalar hepatotoksisite riski açısından yakın takip edilmelidir ve periferik nöropati riski nedeniyle günlük 25-50 mg piridoksin profilaksisi önerilir (katılım puanı: 4.92).[96-100]

Öneri 36: INH kullanamayan gebelerde RIF tedavisi alternatif olarak kullanılabilir.[97,99,101] Gebelik süresince RIF maruziyeti olan yenidoğanlara doğumda "yenidoğanın hemorajik hastalığı" riski nedeniyle K vitamini uygulanması önerilir (katılım puanı: 4.92).[102-104]

9.3. Emziren annelerde latent TB taraması nasıl yapılmalıdır?

Öneri 37: Emziren hastalarda latent TB taraması için normal popülasyona benzer şekilde TDT veya IGRA testleri kullanılabilir (katılım puanı: 4.92).

9.4. Emziren annelerde latent TB tedavisi nasıl yapılmalıdır?

Öneri 38: Emziren ve bDMARD tedavisi planlanan latent TB saptanan hastalara tedavi için 9 ay süreyle INH kullanımı ilk seçenek olarak tercih edilmelidir.[105,106] Tedavi süresince hem anne hem bebeğin piridoksin profilaksisi kullanması önerilir (katılım puanı: 4.92).[107]

Öneri 39: INH kullanımı uygun olmayan emziren hastalarda RIF tedavisi alternatif olarak tercih edilebilir (katılım puanı: 4.92).[108,109]

Tartışma

Bu öneri seti, b/tsDMARD tedavisi başlanması planlanan ve bu tedaviler başlandıktan sonra TB açısından riskleri belirleme, uygun taramaları yapma ve tedavi protokollerini belirleme konularında klinisyenlere rehberlik etmesi için hazırlanmıştır. TB açısından Türkiye koşulları göz önünde bulundurulmuş, literatürdeki kanıtlar yaklaşık yirmi beş yıllık biyolojik ajan kullanım tecrübesi ile birleştirilerek öneriler geliştirilmiştir. Genel olarak önerilerin ortalama kabul puan oranları oldukça yüksektir. Önerilerin her bir hasta için uygulanması ancak hastanın kişisel ve tıbbi özellikleri de göz önünde bulundurularak mümkündür ve hastanın takibini yapan klinisyenin tercihi öncelikli olmalıdır.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi belli aralıklarla güncellenmektedir. En son güncelleme 2019 yılında yapılmıştır.[37] Biyolojik ajan kullanan hastalarda TB rehberi 2016 yılında sadece anti-TNF ilaçları kapsayacak şekilde yapılmıştır.[110] 2016 yılında yayınlanan rehber, nispeten daha düşük ve sadece anti-TNF ilaçlardan oluşan klinik tecrübe ile hazırlanmış, romatoloji uzmanlarından daha çok TB ile ilgilenen göğüs hastalıkları uzmanlarının görüş ve önerilerini yansıtan bir rapordur. Geçen on yıllık süreçte bDMARD'lerin çeşitliliği artmış, tsDMARD'ler yaygın olarak kullanılmaya başlanmış, bu ajanları kullanan hastalarda TB verileri hakkında kayıt kütükleri dahil birçok kaynakta yeni bilimsel kanıtlar yayınlamıştır. Bu öneri setinde, hem anti-TNF ajanlarla (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab ve etanercept) ilgili öneriler güncellenmiş, hem de diğer bDMARD'ler olan IL-6 antagonistleri (tocilizumab, sarilimumab, calakizumab), CTLA-4 inhibitörü (abatasept), IL-1 antagonistleri (anakinra ve kanakinumab), anti-CD-20 (rituksimab), anti-IL-17 (ixekizumab, sekukinumab), IL-23 ve 12/23 inhibitörleri (guselkumab, rizankizumab, ustekinumab) ve tsDMARD'ler kategorisindeki Janus kinaz inhibitörleri (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib) kapsayacak şekilde genişletilmiştir. 2016 yılında rehberde, latent taramasında TDT ve IGRA testleri benzer etkinlikte görülmüş, sadece psöriasizli hastalarda IGRA testlerinin öncelikli kullanılması önerilmiştir. Bizim bu çalışmamızda, IGRA testlerinin latent TB taramasında yüksek özgüllük ve duyarlılık göstermesi, BCG aşısından daha az etkilenmesi nedeni ile ulaşılabilmesi halinde tüm b/tsDMARD'ler öncesinde IGRA testleri önceliklendirilmiştir. Ayrıca, gebelik ve emzirme dönemi gibi özel durumlarda TB tarama, tedavi ve bDMARD kullanımı konuları hakkında öneriler sunulmuştur.

Romatoloji alanında en büyük katılımlı kuruluşlar olan Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR) ve Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), romatizmal hastalıkların tanı, tedavi ve eşlik eden durumları dahil birçok konuda kılavuzlar yayınlamaktadır. Bu kuruluşlar TB konusunda da farklı dönemlerde öneriler sunmuştur. EULAR 2022 yılında TB dahil kronik ve fırsatçı enfeksiyonlar için tarama ve koruyucu tedavi önerilerini sunmuştur.[3,34] Bu öneri setinde TB için en dikkati

çeken vurgu BCG aşılaması, TB yükü ve ilaç direnci gibi farklılıklar nedeniyle ulusal kılavuzların takip edilmesi önerisidir. ACR'nin yaklaşımı ise Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Amerikan Toraks Derneği (ATS) önerilerinin uygulanması olmuştur. ATS ve CDC önerileri ABD'deki TB verileri üzerine geliştirilmiştir.[111] Bizim önerilerimiz de Türkiye'deki TB verileri, BCG aşılaması ve klinik tecrübeye göre Türkiye'deki hekimlere rehberlik etmesi için hazırlanmıştır. Ulusal TB verileri zamanla değişim gösterebilir. Bu nedenle, Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayımlanan ve yıllar içinde revize edilen Ulusal Tüberküloz Rehberini takip edilmeli, gerekirse önerilerin güncellemesi düşünülmelidir.

TB ve TB aktivasyon/reaktivasyon riskini arttıran ilaçların kullanımı sadece romatoloji uzmanlarının ilgi alanında değildir. Ancak, romatoloji uzmanları b/tsDMARD'leri en yaygın ve en uzun süredir kullanan, en yüksek tecrübeye sahip uzmanlık alanıdır. Enflamasyon temelli patogeneze sahip hastalıkların tedavisi ile ilgilenen gastroenteroloji, dermatoloji ve göz hastalıklarının da konuya ilgisi yadsınamaz. Öneri setinin sadece romatoloji uzmanlarının yer aldığı bir çalışma grubu tarafından hazırlanmış olmasına rağmen, bu öneriler romatoloji uzmanları kadar b/tsDMARD'leri kullanan diğer bilim alanlarında da latent ve aktif TB yönetiminde rehberlik edecektir. Bu öneri setinin en önemli kısıtlıklarından biri, çalışma grubunda TB yönetiminde deneyimli göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının ve b/tsDMARD kullanım tecrübesi olan diğer bilim alanlarından temsilcilerinin yer almamasıdır. Konunun tüm taraflarının katılımı ile oluşturulacak bir çalışma grubu tarafından ulusal bir konsensus raporunun hazırlanması temennimizdir.

Sonuç

Sonuç olarak, bu öneri seti Türkiye'de bDMARD ve tsDMARD ajanlar ile hasta tedavisi yapan klinisyenlere TB taraması ve tedavisi hakkında rehber bir kaynak olarak hazırlanmıştır.

Dipnotlar

Bu makalenin İngilizce versiyonu daha önce yayımlanmıştır: Bes C, Deniz R, Ekici M, et al. Recommendations of the Turkish Society for Rheumatology on tuberculosis screening and treatment in patients receiving advanced antirheumatic drug therapy. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(2):140-149. doi: 10.4274/raed.galenos.2026.07078.

Yazarlık Katkıları

Konsept: C.B., R.D., M.E., U.İ., B.İ., Z.Ö., Ş.Ç.S., M.S., V.Y., Ş.E., T.K., İ.E., Dizayn: C.B., R.D., M.E., U.İ., B.İ., Z.Ö., Ş.Ç.S., M.S., V.Y., Ş.E., T.K., İ.E., Veri Toplama veya İşleme: C.B., R.D., M.E., U.İ., B.İ., Z.Ö., Ş.Ç.S., M.S., V.Y., Ş.E., T.K., İ.E., Analiz veya Yorumlama: C.B., R.D., M.E., U.İ., B.İ., Z.Ö., Ş.Ç.S., M.S., V.Y., Ş.E., T.K., İ.E., Literatür Arama: C.B., R.D., M.E., U.İ., B.İ., Z.Ö., Ş.Ç.S., M.S., V.Y., Ş.E., T.K., İ.E., Yazan: C.B., R.D., M.E., U.İ., B.İ., Z.Ö., Ş.Ç.S., M.S., V.Y., Ş.E., T.K., İ.E.

Çıkar Çatışması: Cemal Bes, Ulusal Romatoloji Derneği Yönetim Kurulu üyesi; Timuçin Kaşifoğlu ve İhsan Ertenli ise Ulusal Romatoloji Derneği Bilimsel Danışma Kurulu üyeleridir. Söz konusu yazarlar, bu makalenin editöryal değerlendirme ve hakemlik süreçlerinde yer almamış, hakem değerlendirmelerine ilişkin herhangi bir bilgiye erişmemiş ve makalenin nihai karar sürecine dahil olmamışlardır. Yazarlar tarafından başka bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Centers for Disease Control and Prevention. About active tuberculosis disease [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2024. Erişim linki: https://www.cdc.gov/tb/about/active-tuberculosis-disease.html
2. Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020;12:1759720X20930116.
3. Fragoulis GE, Dey M, Zhao S, et al. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. RMD Open. 2022;8:e002726.
4. Gualano G, Mencarini P, Lauria FN, et al. Tuberculin skin test - outdated or still useful for latent TB infection screening? Int J Infect Dis. 2019;80S:S20-2.
5. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med. 2008;149:177-84.
6. Uzorka JW, Wallinga J, Kroft LJM, Ottenhoff THM, Arend SM. Radiological signs of latent tuberculosis on chest radiography: a systematic review and meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2019;6:ofz313.
7. Auguste P, Tsertsvadze A, Pink J, et al. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017;17:200.
8. Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37:88-99. Erratum in: Eur Respir J. 2012;39:793.
9. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. Autoimmun Rev. 2008;8:147-52.
10. Lee JH, Sohn HS, Chun JH, et al. Poor agreement between QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test results for the diagnosis of latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients and healthy controls. Korean J Intern Med. 2014;29:76-84.
11. Mancuso JD, Mazurek GH, Tribble D, et al. Discordance among commercially available diagnostics for latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:427-34.
12. Oh CE, Ortiz-Brizuela E, Bastos ML, Menzies D. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold plus to other tests of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2021;73:e1116-25.

13. Pang YK. Close contact investigation of TB in high-burden, low- and middle-income countries. Malays Fam Physician. 2014;9:11-7.

14. Shleider Carnero Canales C, Marquez Cazorla J, Furtado Torres AH, et al. Advances in diagnostics and drug discovery against resistant and latent tuberculosis infection. Pharmaceutics. 2023;15:2409.

15. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Erişim linki: https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048

16. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018. Erişim linki: https://www.ecdc.europa.eu/en

17. Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, Torres M. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives. Front Immunol. 2020;11:2006.

18. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. Int J Infect Dis. 2022;124(Suppl 1):S12-9.

19. Kim HW, Kwon OC, Han SH, Park MC. Positive conversion of interferon-γ release assay in patients with rheumatic diseases treated with biologics. Rheumatol Int. 2020;40:471-9.

20. Lagrange PH, Thangaraj SK, Dayal R, et al. A toolbox for tuberculosis (TB) diagnosis: an Indian multi-centric study (2006-2008); evaluation of serological assays based on PGL-Tb1 and ESAT-6/CFP10 antigens for TB diagnosis. PLoS One. 2014;9:e96367.

21. Scholman T, Straub M, Sotgiu G, et al. Superior sensitivity of ex vivo IFN-γ release assays as compared to skin testing in immunocompromised patients. Am J Transplant. 2015;15:2616-24.

22. Zhang Y, Zhou G, Shi W, et al. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus with QFT-GIT, T-SPOT.TB and TST: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2023;23:40.

23. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:S221-47.

24. Jung YJ, Woo HI, Jeon K, et al. The significance of sensitive interferon gamma release assays for diagnosis of latent tuberculosis infection in patients receiving tumor necrosis factor-α antagonist therapy. PLoS One. 2015;10:e0141033.

25. Pai M, Behr M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection and interferon-gamma release assays. Microbiol Spectr. 2016;4.

26. Centers for Disease Control and Prevention. Self-study modules on tuberculosis: module 3: targeted testing and the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis disease. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Erişim linki: https://www.cdc.gov/tb/media/pdfs/Self_Study_Module_3_Testing_and_Diagnosis_of_Latent_TB_Infection_and_TB_Disease.pdf

27. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al.; SAFEBIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy). Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. Autoimmun Rev. 2015;14:503-9.

28. Dobler CC. Biologic agents and tuberculosis. Microbiol Spectr. 2016;4.

29. Emer JJ, Frankel A, Zeichner JA. A practical approach to monitoring patients on biological agents for the treatment of psoriasis. J Clin Aesthet Dermatol. 2010;3:20-6.

30. Agarwal SK. Biologic agents in rheumatoid arthritis: an update for managed care professionals. J Manag Care Pharm. 2011;17(9 Suppl B):S14-8.

31. Chen DY, Shen GH, Chen YM, Chen HH, Hsieh CW, Lan JL. Biphasic emergence of active tuberculosis in rheumatoid arthritis patients receiving TNFα inhibitors: the utility of IFNγ assay. Ann Rheum Dis. 2012;71:231-7.

32. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68:1-26.

33. Son CN, Jun JB, Kim JH, Sung IH, Yoo DH, Kim TH. Follow-up testing of interferon-gamma release assays are useful in ankylosing spondylitis patients receiving anti-tumor necrosis factor alpha for latent tuberculosis infection. J Korean Med Sci. 2014;29:1090-3.

34. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2023;82:742-53.

35. Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F. Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16:501-12.

36. Iannone F, Cantini F, Lapadula G. Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. J Rheumatol Suppl. 2014;91:41-6.

37. T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz tanı ve tedavi rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2019. Yayın No: 1129. Erişim linki: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf

38. Cantini F, Lubrano E, Marchesoni A, et al. Latent tuberculosis infection detection and active tuberculosis prevention in patients receiving anti-TNF therapy: an Italian nationwide survey. Int J Rheum Dis. 2016;19:799-805.

39. Petruccioli E, Petrone L, Chiacchio T, et al. *Mycobacterium tuberculosis* immune response in patients with immune-mediated ınflammatory disease. Front Immunol. 2021;12:716857.

40. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Erişim linki: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239

41. Ruan QL, Huang XT, Yang QL, et al. Efficacy and safety of weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in Chinese silicosis patients: a randomized controlled trial. Clin Microbiol Infect. 2021;27:576-82.

42. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. J Bras Pneumol. 2019;45:e20190023.

43. Camacho A, Pérez-Camacho I, Rivero A, et al. [Use of rifampicin plus pyrazinamide for antituberculosis prophylaxis does not increase the risk of severe hepatotoxicity in HIV patients: meta-analysis of randomized controlled clinical trials]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28:239-44.

44. Torre-Cisneros J, San-Juan R, Rosso-Fernández CM, et al. Tuberculosis prophylaxis with levofloxacin in liver transplant patients is associated with a high incidence of tenosynovitis: safety analysis of a multicenter randomized trial. Clin Infect Dis. 2015;60:1642-9.

45. Malik AA, Becerra MC, Lash TL,e t al. Risk factors for adverse events in household contacts prescribed preventive treatment for drug-resistant tuberculosis exposure. Clin Infect Dis. 2021;72:1709-15.

46. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic review, meta-analysis, and cost-effectiveness of treatment of latent tuberculosis to reduce progression to multidrug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2017;64:1670-7. Erratum in: Clin Infect Dis. 2017;65:1433-4.

47. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. Am Rev Respir Dis. 1992;145:36-41.

48. Fornaro M, Stano S, Goletti D, et al. Prevalence and management of tuberculosis infection in Apulian rheumatologic patients treated with biologics: an observational cohort 10-year study from the BIOPURE registry. Eur J Clin Invest. 2023;53:e13913.

49. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. Clin Infect Dis. 2015;60:639-45.

50. Huang SF, Chen MH, Wang FD, Tsai CY, Fung CP, Su WJ. Efficacy of isoniazid salvage therapy for latent tuberculosis infection in patients with immune-mediated inflammatory disorders - a retrospective cohort study in Taiwan. J Microbiol Immunol Infect. 2018;51:784-93.

51. Kwon M, Sung M, Kwon YJ, et al. Active tuberculosis risk with tumor necrosis factor inhibitors after treating latent tuberculosis. J Clin Rheumatol. 2014;20:68-73.

52. Song YJ, Cho SK, Kim H, et al. Risk of tuberculosis development in patients with rheumatoid arthritis receiving targeted therapy: a prospective single center cohort study. J Korean Med Sci. 2021;36:e70.

53. Teixeira LAA, Santos B, Correia MG, et al. Long-term protective effect of tuberculosis preventive therapy in a medium/high tuberculosis incidence setting. Clin Infect Dis. 2024;78:1321-7.

54. Jo KW, Hong Y, Jung YJ, et al. Incidence of tuberculosis among anti-tumor necrosis factor users in patients with a previous history of tuberculosis. Respir Med. 2013;107:1797-802.

55. Ozguler Y, Hatemi G, Ugurlu S, et al. Re-initiation of biologics after the development of tuberculosis under anti-TNF therapy. Rheumatol Int. 2016;36:1719-25.

56. Dobler CC. Biological agents and tuberculosis: risk estimates and screening strategies. Int J Rheum Dis. 2015;18:264-7.

57. Ramos JF, Batista MV, Costa SF. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013;5:e2013061.

58. Keane J. Tumor necrosis factor blockers and reactivation of latent tuberculosis. Clin Infect Dis. 2004;39:300-2.

59. Chen YH, de Carvalho HM, Kalyoncu U, et al. Tuberculosis and viral hepatitis infection in Eastern Europe, Asia, and Latin America: impact of tumor necrosis factor-α inhibitors in clinical practice. Biologics. 2018;12:1-9.

60. Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. J Investig Dermatol Symp Proc. 2007;12:16-21.

61. Keane J, Bresnihan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies. Curr Opin Rheumatol. 2008;20:443-9.

62. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. J Rheumatol Suppl. 2014;91:47-55.

63. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of tuberculosis reactivation in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics. Mediators Inflamm. 2017;2017:8909834.

64. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor-α (TNF-α) targeted biologics and recently licensed TNF-α inhibitors: data from clinical trials and national registries. J Rheumatol Suppl. 2014;91:56-64.

65. Burmester GR, Kremer JM, Van den Bosch F, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;391:2503-12.

66. Cantini F, Blandizzi C, Niccoli L, Petrone L, Goletti D. Systematic review on tuberculosis risk in patients with rheumatoid arthritis receiving inhibitors of Janus Kinases. Expert Opin Drug Saf. 2020;19:861-72.

67. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. Ann Rheum Dis. 2017;76:1253-62.

68. Gladman DD, Dougados M, Marzo-Ortega H, et al. Long-term tofacitinib efficacy and safety in psoriatic arthritis with or without prior biologic DMARD exposure: a post hoc analysis. Rheumatol Adv Pract. 2025;9:rkaf008.

69. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. Lancet. 2019;393:2303-11. Erratum in: Lancet. 2019;393:2590.

70. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. Rheumatology (Oxford). 2014;53:1872-85.

71. Winthrop KL, Park SH, Gul A, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2016;75:1133-8.

72. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, et al.; CNTO1959PSA2001 Study Group. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet. 2018;391:2213-24.

73. Mease P, Roussou E, Burmester GR, et al. Safety of ixekizumab in patients with psoriatic arthritis: results from a pooled analysis of three clinical trials. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019;71:367-78.

74. Mease PJ, Kellner H, Morita A, et al. Long-term efficacy and safety of risankizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 76-week phase 2 randomized trial. Rheumatol Ther. 2022;9:1361-75.

75. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al.; DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020;395:1126-36. Erratum in: Lancet. 2020;395:1114.

76. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019;394:576-86. Erratum in: Lancet. 2019;394:564.

77. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al.; COAST-V study group. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392:2441-51.

78. Lima LM, Aurilio RB, Fonseca AR, Parente AAAI, Sant'Anna MFBP, Sant'Anna CC. Tuberculosis in children and adolescents with rheumatic diseases using biologic agents: an integrative review. Rev Paul Pediatr. 2023;42:e2022084.

79. Romiti R, Valenzuela F, Chouela EN, et al. Prevalence and outcome of latent tuberculosis in patients receiving ixekizumab: integrated safety analysis from 11 clinical trials of patients with plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2019;181:202-3.

80. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, et al.; PSUMMIT 1 Study Group. Maintenance of clinical efficacy and radiographic benefit through two years of ustekinumab therapy in patients with active psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled phase III trial. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015;67:1739-49.

81. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al.; PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. 2013;382:780-9.

82. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al.; PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2014;73:990-9.

83. van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. Ann Rheum Dis. 2013;72:1496-502.

84. Cantini F, Prignano F, Goletti D. Restarting biologics and management of patients with flares of inflammatory rheumatic disorders or psoriasis during active tuberculosis treatment. J Rheumatol Suppl. 2014;91:78-82.

85. Brehm TT, Reimann M, Köhler N, Lange C. (Re-)introduction of TNF antagonists and JAK inhibitors in patients with previous tuberculosis: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2024;30:989-98.

86. Chiu YM, Chen DY. Infection risk in patients undergoing treatment for inflammatory arthritis: non-biologics versus biologics. Expert Rev Clin Immunol. 2020;16:207-28.

87. Kerschbaumer A, Smolen JS, Ferreira RJO, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research informing the 2023 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2024;83:760-74.

88. Murdaca G, Negrini S, Pellecchio M, et al. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors. Expert Opin Drug Saf. 2019;18:219-29.

89. Gialouri CG, Evangelatos G, Fragoulis GE. Choosing the appropriate target for the treatment of psoriatic arthritis: TNFα, IL-17, IL-23 or JAK inhibitors? Mediterr J Rheumatol. 2022;33(Suppl 1):150-61.

90. Ji X, Hu L, Wang Y, et al. Risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with biological and targeted drugs: meta-analysis of randomized clinical trials. Chin Med J (Engl). 2022;135:409-15.

91. Kolli SS, Kepley AL, Cline A, Feldman SR. A safety review of recent advancements in the treatment of psoriasis: analysis of clinical trial safety data. Expert Opin Drug Saf. 2019;18:523-36.

92. Zhang Z, Deng W, Wu Q, Sun L. Tuberculosis, hepatitis B and herpes zoster in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. Immunotherapy. 2019;11:321-33.

93. Chalid MT, Puspawaty D, Tahir AM, Najdah H, Massi MN. Tuberculin test versus interferon gamma release assay in pregnant women with household contacts of tuberculosis patients. Int J Mycobacteriol. 2022;11:364-70.

94. Kaplan SR, Escudero JN, Mecha J, et al. Interferon gamma release assay and tuberculin skin test performance in pregnant women living with and without HIV. J Acquir Immune Defic Syndr. 2022;89:98-107.

95. Lighter-Fisher J, Surette AM. Performance of an interferon-gamma release assay to diagnose latent tuberculosis infection during pregnancy. Obstet Gynecol. 2012;119:1088-95. Erratum in: Obstet Gynecol. 2012;120:399.

96. American Thoracic Society. Medical section of the American Lung Association: treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am Rev Respir Dis. 1986;134:355-63.

97. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sørensen HT. A population-based case-control study of the safety of oral anti-tuberculosis drug treatment during pregnancy. Int J Tuberc Lung Dis. 2001;5:564-8.

98. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE Jr, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. Public Health Rep. 1989;104:151-5.

99. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. Am Rev Respir Dis. 1980;122:65-79.

100. Wachstein M. Evidence for abnormal vitamin B6 metabolism in pregnancy and various disease states. Am J Clin Nutr. 1956;4:369-73; discussion, 373-7.

101. Steen JS, Stainton-Ellis DM. Rifampicin in pregnancy. Lancet. 1977;2:604-5.

102. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. Drug Saf. 2001;24:553-65.

103. Chouraqui JP, Bessard G, Favier M, Kolodie L, Rambaud P. Hémorragie par avitaminose k chez la femme enceinte et le nouveau-né. Rôle éventuel de la rifampicine. A propos de 2 observations [Haemorrhage associated with vitamin K deficiency in pregnant women and newborns. Relationship with rifampicin therapy in two cases]. Therapie. 1982;37:447-50. French.

104. Eggermont E, Logghe N, Van De Casseye W, et al. Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. Acta Paediatr Belg. 1976;29:87-90.

105. Snider DE Jr, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? Arch Intern Med. 1984;144:589-90.

106. McKenzie SA, Macnab AJ, Katz G. Neonatal pyridoxine responsive convulsions due to isoniazid therapy. Arch Dis Child. 1976;51:567-8.

107. Kodadhala V, Gudeta A, Zerihun A, et al. Postpartum tuberculosis: a diagnostic and therapeutic challenge. Case Rep Pulmonol. 2016;2016:3793941.

108. Mittal H, Das S, Faridi MM. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge. Indian J Med Res. 2014;140:32-9.

109. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 2001;108:776-89.

110. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz rehberi. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2016. Erişim linki: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz-db/Dokumanlar/Rehberler/Anti-TNF_Kullanan_Hastalarda_TB_Rehberi.pdf

111. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the treatment of latent tuberculosis infection: recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020;69:1-11.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Derleme / Review

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.58672
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):262-272

İmmün aracılı enflamatuvar romatizmal hastalıklarda viral hepatitler: Tarama, profilaksi ve tedaviye yönelik uzlaşı temelli öneriler

Viral hepatitis in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: Consensus-based recommendations for screening, prophylaxis, and treatment

Emre Bilgin[1], Fatoş Önen[2], Birol Özer[3], Ahmet Çağkan İnkaya[4], Ertuğrul Çağrı Bölek[5], Ediz Dalkılıç[6], Ahmet Omma[7], Melih Pamukcu[8], Ayten Yazıcı[9], Emine Duygu Ersözlü[10], Adem Küçük[11], Mert Öztaş[12], Berivan Bitik[13], Tamer Acat[1], Özlem Karakaş[14], Zülal İstemihan[15], Hayriye Altunay[16], Sabahattin Kaymakoğlu[17], Sedat Kiraz[18]

[1]Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
[3]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[4]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[5]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[6]Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
[7]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[8]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[9]Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
[10]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye
[11]Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye
[12]Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[13]Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
[14]Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye
[15]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[16]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
[17]İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[18]Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: İmmün aracılı enflamatuvar romatizmal hastalıklarda kullanılan biyolojik ve hedefe yönelik sentetik ajanlar, altta yatan hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit D virüsü (HDV) enfeksiyonlarının yönetimini klinik pratiğin önemli bir parçası haline getirmiştir. Bu çalışmada, romatoloji pratiğine özgü tarama, aşılama, profilaksi ve tedavi kararlarına yönelik ulusal bir uzlaşı raporu oluşturulması amaçlanmıştır.

Yöntem: Romatoloji, gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarından oluşan bir panel tarafından PubMed ve Scopus veri tabanlarında odaklı

Abstract

Objective: The growing use of biologic and targeted synthetic agents in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases has made the management of underlying hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and hepatitis D virus (HDV) infections an integral part of clinical practice. This study aimed to develop a national consensus report addressing screening, vaccination, prophylaxis, and treatment decisions specific to rheumatology practice.

İletişim / Correspondence: Doç. Dr. Emre Bilgin,
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Sakarya, Türkiye
E-posta: dr.emrebilgin@gmail.com, emrebilgin@sakarya.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-2260-4660
Geliş Tarihi / Received: 16.09.2026 **Kabul Tarihi / Accepted:** 05.11.2026 **Epub:** 06.11.2026 **Yayın Tarihi / Publication Date:** 19.11.2026

Atıf / Cite this article as: Bilgin E, Önen F, Özer B, et al. Viral hepatitis in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: Consensus-based recommendations for screening, prophylaxis, and treatment. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):262-272

Copyright© 2026 Yazar(lar). Türk Romatoloji Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Özet

literatür taraması yapılmış; Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği, Amerikan Gastroenteroloji Derneği, Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği/Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği kılavuzları ile Türkiye Romatoloji Derneği'nin aşı önerileri gözden geçirilmiştir. Elde edilen kanıtlar uzman görüşüyle birleştirilerek taslak öneriler oluşturulmuş; öneriler elektronik oylamada 0-10 Likert ölçeğinde puanlanmış, katılımcıların en az %75'inin ≥8 puan vermesi uzlaşı eşiği olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: HBV taraması (3 öneri), HBV aşılaması (5 öneri), HBV profilaksi ve tedavisi (6 öneri), HCV taraması ve tedavisi (6 öneri) ile HDV taraması ve tedavisi (2 öneri) olmak üzere toplam 22 öneri için uzlaşıya varılmıştır. Öneriler; hangi hastaların hangi test paneliyle taranacağı, aşı yanıtının zayıf kaldığı gruplarda izlenecek strateji, profilaktik antiviral tedavinin başlangıç ve kesilme zamanlaması ile antiviral tedavi ile antiromatizmal tedavinin koordinasyonunu kapsamaktadır.

Sonuç: Bu uzlaşı raporu, uluslararası kılavuzlarla genel çerçevede örtüşen, romatoloji pratiğine özgü sorulara somut yanıtlar sunan bir kaynak niteliği taşımaktadır. Kanıt tabanının önemli bir bölümünün doğrudan romatolojik popülasyona özgü olmaması nedeniyle, öneriler hastanın bireysel özellikleri göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit B, hepatit C, hepatit D, romatolojik hastalıklar, immünosüpresif tedavi, uzlaşı raporu

Abstract

Methods: A panel of rheumatology, gastroenterology, and infectious disease specialists conducted a focused literature search in PubMed and Scopus, and reviewed the European Association for the Study of the Liver, American Gastroenterological Association, Asian Pacific Association for the Study of the Liver, and American Association for the Study of Liver Diseases/Infectious Diseases Society of America guidelines along with the Turkish Society of Rheumatology's vaccination recommendations. Draft recommendations combining the available evidence with expert opinion were scored electronically on a 0-10 Likert scale; consensus was defined as at least 75% of participants scoring a recommendation ≥8.

Results: Consensus was reached on 22 recommendations, covering HBV screening (3 items), HBV vaccination (5 items), HBV prophylaxis and treatment (6 items), HCV screening and treatment (6 items), and HDV screening and treatment (2 items). The recommendations address which patients require which test panel, the strategy to follow in groups with impaired vaccine response, the timing of initiating and discontinuing prophylactic antiviral therapy, and the coordination of antiviral therapy with antirheumatic treatment.

Conclusion: This consensus report aligns broadly with international guidelines, offering concrete answers to questions specific to rheumatology practice. Because a substantial portion of the evidence base is not derived directly from rheumatic disease populations, the recommendations should be applied with attention to individual patient characteristics.

Keywords: Hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, rheumatic diseases, immunosuppressive therapy, consensus report

Giriş

İmmün aracılı enflamatuvar romatizmal hastalıkların (İARH) tedavisinde biyolojik ve hedefe yönelik sentetik ajanların yaygınlaşması, altta yatan viral hepatit enfeksiyonlarının yönetimini klinik pratiğin ayrılmaz bir parçası haline getirmiştir. Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu bu açıdan özellikle önem taşır; immünosüpresyon sırasında gelişen reaktivasyon, tedavinin kesintiye uğramasına, akut karaciğer yetmezliğine ve nadiren ölüme yol açabilir. Diyarbakır'da biyolojik tedavi başlanan romatoloji hastalarında yapılan bir çalışmada, geçirilmiş HBV maruziyetini gösteren hepatit B kor antikoru (anti-HBc) pozitifliğinin %31,4 gibi göz ardı edilemeyecek bir oranda saptanmış olması, bu riskin ülkemiz için de somut bir klinik gerçeklik olduğunu göstermektedir.[1] Hepatit C virüsü (HCV) tedavisindeki hızlı gelişmeler ve hepatit D virüsü (HDV) koenfeksiyonunun getirdiği ek karmaşıklık, konuyu daha da genişletmektedir.

Bu uzlaşı raporu, güncel literatür taraması ışığında ve uluslararası kılavuzlardan faydalanılarak, bu bilgilerin ülkemiz pratiğine ve güncel verilerine uygun şekilde uyarlanması amacıyla geliştirilmiştir. Hangi hastaya hangi test panelinin uygulanacağı, aşı yanıtının zayıf kaldığı gruplarda izlenecek strateji ve antiviral ile antiromatizmal tedavilerin zamanlamasının nasıl koordine edileceği gibi sorulara somut yanıt vermek hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Bu uzlaşı raporu, Türkiye'de İARH olan bireylerde viral hepatit yönetimine ilişkin klinik pratikte belirsizlik yaratan konuları ele almak amacıyla romatoloji, gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından hazırlanmıştır. Uzlaşı paneli, 14 romatoloji, 3 gastroenteroloji ve 2 enfeksiyon hastalıkları uzmanı olmak üzere toplam 19 uzmandan oluşturuldu. Hangi hastaların hangi test paneliyle taranması gerektiği, HBV aşılamasında çift doz şemanın ve yeni adjuvanlı aşının (Heplisav-B) hangi hasta grubunda değerlendirileceği, preemptif antiviral tedavinin hangi hastalara verileceği ve HBV veya HCV tedavisi başlandıktan ne kadar süre sonra anti-romatizmal tedaviye geçilebileceği gibi sorular odağa alınarak, PubMed ve Scopus veri tabanlarında ilgili immünosüpresif ve biyolojik/hedefe yönelik sentetik ajanları kapsayan odaklı literatür taramaları yapılmıştır. Klinik kılavuzlar, sistematik derlemeler, meta-analizler ve romatolojik hasta popülasyonlarını içeren özgün çalışmalar önceliklendirildi. Doğrudan romatolojik popülasyona ait kanıt bulunmayan konularda, diğer immünokompromize hasta gruplarından elde edilen veriler değerlendirildi. HBV için Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin (EASL)[2], Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin (AGA)[3] ve seçili konularda Asya-Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin (APASL)[4] kılavuzları; HCV için Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği (AASLD) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) 2023 ortak kılavuz güncellemesi ile bunun güncel çevrim içi sürümü[5,6] gözden geçirilmiştir. Bunlara ek olarak Türkiye Romatoloji Derneği'nin 2026 erişkin romatoloji hastalarında aşı önerileri incelenmiştir.[7] Elde edilen kanıtlar uzman görüşüyle birleştirilerek taslak öneriler oluşturulmuştur. Önerilerin oylanmasına toplam 18 panelist katılmış, çalışmanın koordinasyonunu yürüten bir yazar oylamaya katılmamıştır. Oylamaya katılan panel üyelerinin yer

aldığı elektronik oylamada her öneri 0-10 arası Likert ölçeğinde puanlanmıştır. Katılımcıların en az %75'inin ≥8 puan vermesi uzlaşı eşiği olarak kabul edilmiş; bu eşiğe ulaşamayan maddeler revize edilerek ikinci tur oylamaya sunulmuştur. Oylama sonuçları medyan ve çeyrekler arası aralık ile özetlenmiştir.

Öneriler

i. Hepatit B - Tarama

Öneri 1 [medyan 10 (10-10), %100]: HBV enfeksiyonunun taranması, profilaksisi ve olası tedavi süreçlerini, romatoloji uzmanları ile gastroenteroloji ve/veya enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının yakın iş birliği içinde multidisipliner değerlendirmeleri önerilir.

Öneri 2 [medyan 10 (10-10), %100]: İARH olan tüm erişkinler, HBV enfeksiyonu açısından en az bir kez taranmalıdır. İmmünosüpresif veya antiromatizmal tedavi planlanan hastalarda ise tedavi öncesinde tarama mutlaka yapılmalıdır. Diyarbakır'da biyolojik tedavi başlanan 582 romatoloji hastasında yapılan bir çalışmada, geçirilmiş HBV maruziyetini gösteren anti-HBc immünoglobulin G pozitifliği %31,4 olarak saptanmış; bu oran Türkiye genel popülasyon verileriyle örtüşmektedir.[1] Bu bulgu, ülkemizde romatoloji hastalarının HBV'ye maruz kalma olasılığının genel popülasyondan farklı olmadığını ve sistematik taramanın gerekçesini desteklemektedir. Almanya'da (düşük HBV endemisitesine sahip bir ülke), yoğun immünosüpresif tedavi öncesi taranan 697 romatoloji hastasının %5,6'sında anti-HBc pozitifliği saptanmış olup taramanın "düşük prevalans" varsayımıyla ihmal edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır.[8] Avrupa Romatoloji Cemiyeti (EULAR) 2022 kılavuzu, HBV taramasının yalnızca biyolojik/hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD) öncesinde değil, konvansiyonel sentetik DMARD, immünosüpresan ve glukokortikoid (doz ve süreye göre) dahil her türlü antiromatizmal tedavi öncesinde yapılmasını açıkça önermektedir.[9]

Öneri 3 [medyan 10 (9-10), %94,4]: HBV taraması, HBV yüzey antijenine (HBsAg), HBV yüzey antikoru (anti-HBs) ve anti-HBc testleri ile yapılmalıdır. HBsAg pozitif saptanan bireylerde, HBV DNA (virüs yükü) düzeyi ile anti-HBe ve HBeAg ölçülmelidir. HBsAg negatif ve anti-HBc pozitifliği saptanan bireylerde ise sadece HBV DNA bakılması önerilir. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif romatoid artrit (RA) hastalarında biyolojik veya Janus kinaz (JAK) inhibitörü tedavisi sonrası reaktivasyon riskinin, 26 çalışma ve 2252 hastayı kapsayan bir meta-analizde %2,0 olarak bildirildiği ve bu riskin özellikle rituksimab (%9,0) altında belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir.[10] Bu bulgu, HBsAg negatif/anti-HBc pozitif olguların da HBV DNA ile aktif viral replikasyon açısından izlenmesi gerekliliğini desteklemektedir.

ii. HBV - Aşılama

Öneri 4 [medyan 10 (10-10), %100]: Romatolojik hastalığı bulunan bireyler ile genel popülasyonda HBV enfeksiyonunun benzer yaygınlıkta görülmesi nedeniyle, bu hastaların genel popülasyonda belirtildiği gibi HBV'ye karşı aşılanması önerilir.

Öneri 5 [medyan 10 (9-10), %94,4]: Aşı etkinliğini artırmak için hastaların tanı anında, hastalık remisyonu sırasında veya immünosüpresif tedaviye başlamadan önce aşılanması önerilir. Tanı anında HBV serolojisinin (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) değerlendirilmesi ve aşı gereksiniminin erken saptanması uygundur. Bununla birlikte halihazırda immünosüpresif tedavi alan olgularda aşılama için immünosüpresif tedaviye ara verilmesi önerilmez. Rituksimab tedavisi alanlarda bağışıklamanın bir sonraki rituksimab dozuna göre planlanması, yapılacak aşılama dozu ile en son uygulanan rituksimab dozu arasında en az 5 ay olması ve bir sonraki rituksimab dozu ile aşılama arasında en az 2 hafta ara bırakılması önerilmektedir. Rituksimabın B hücre deplesyonu yoluyla hümoral aşı yanıtını belirgin şekilde baskıladığı gösterilmiştir. RA hastalarını içeren gözlemsel bir çalışmada, B hücre deplesyonunun medyan süresi 9 ay olarak saptanmış; hastaların %93'ünde repopülasyon ilk 12 ay içinde başlamıştır.[11] Biyolojik tedavi alan 187 hastayı kapsayan RIER kohort çalışmasında, rituksimab alan hastalarda serokonversiyon olasılığının belirgin olarak düşük olduğunu saptamıştır; bu bulgu, rituksimab altındaki hastalarda HBV aşı yanıtının diğer biyolojik ajanlara kıyasla belirgin şekilde zayıf kaldığını doğrudan desteklemektedir.[12] Panel, HBV aşı serisinin kendine özgü 0-1-6 aylık şema süresini ve rituksimab tedavisinin klinik gereklilik nedeniyle uzun süre ertelenemeyeceğini göz önünde bulundurarak, 5 aylık eşiği ve 2 haftalık erteleme süresini pratik bir asgari eşik olarak belirlemiştir. Bu zamanlama, B hücrelerinin tam olarak yeniden oluştuğunu gösteren bir eşik olarak değil, tedavi sürekliliği ile aşı etkinliğini dengeleyen pratik bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

Öneri 6 [medyan 10 (9-10), %100]: İmmünosüpresif tedavi başlamadan önce üç veya dört dozluk standart aşılama şemasının (0-1-6 ay ya da 0-1-2-6 ay) tamamlanması önerilir. Dört dozluk aşılama veya aşılama şemasındaki her basamağın çift doz aşıyla yapılması serokonversiyon olasılığı düşük olan gruplarda göz önünde bulundurulmalıdır. İleri yaş, obezite, sigara kullanımı ve kronik böbrek yetmezliği gibi faktörler HBV aşısına yanıtsızlıkla ilişkilendirilmiştir.[13] Söz konusu risk faktörlerini taşıyan hastalarda dört dozluk veya çift doz şemanın tercih edilmesi önerilmektedir.

Öneri 7 [medyan 9,5 (9-10), %88,9]: İmmünosüpresif tedavi altındaki hastalarda 0., 1., 2. ve 6. aylarda çift doz aşılama yapılması önerilir. Bu hastalarda aşı serisinin tamamlanmasının ardından anti-HBs serokonversiyonunun değerlendirilmesi önerilir. İmmün yanıtın azalabileceği hastalarda serolojik yanıt değerlendirilmeli; anti-HBs yanıtı 10 mIU/mL'nin altında kalan kişilerde yeniden aşılama düşünülmelidir. Bu hasta grubunda standart doz HBV aşılamasının yanıt oranının yetersiz kaldığını gösteren tutarlı veriler mevcuttur. Biyolojik DMARD kullanan enflamatuvar artrit hastalarında yanıt oranı, sağlıklı kontrollerdeki %94,7'ye karşılık

biyolojik DMARD kullanan hastalarda %32,3 olarak bildirilmiştir.[14] Farklı bir popülasyonda yapılan açık etiketli bir diğer çalışmada, DMARD altındaki RA hastalarında aşı yanıtı sağlıklı gruba göre belirgin daha düşük saptanmış (%64'e karşı %100), bu düşüş eş zamanlı konvansiyonel ve biyolojik DMARD kullanan grupta daha belirgin olarak raporlanmıştır (%50'ye karşı %100).[15] Biyolojik DMARD'ler içinde ise en düşük aşı yanıtı rituksimab kullanan hastalarda bildirilmiştir.[15]

Romatolojik hasta popülasyonunda çift doz stratejisinin etkinliğini doğrudan sınayan büyük ölçekli gözlemsel veya randomize kanıt sınırlıdır. Ancak bu popülasyona benzer sayılabilecek immünosüpresif/immünkompromize hasta gruplarında tutarlı bir örüntü bildirilmiştir. Enflamatuvar barsak hastalığı olan bir grupta yapılan randomize bir çalışmada, immünosüpresif tedavi alan hastalarda 3 dozluk çift doz uygulama, yeterli immün yanıt oranını standart doza kıyasla belirgin şekilde artırmış (%87,5'e karşı %45,2), bu fark immünosüpresif tedavi almayanlarda anlamlı bulunmamıştır.[16] İnsan immün yetmezlik virüsü ile yaşayan bireylerde yapılan bir meta-analizde de çift doz, standart doza kıyasla anlamlı derecede daha yüksek yanıt oranıyla ilişkilendirilmiştir (%75,2'ye karşı %65,5), ayrıca 4 dozluk aşılama uygulaması, 3 dozluk aşılamaya göre daha yüksek aşı yanıtıyla ilişkili bulunmuştur.[17] Bu bulgular, immünosüpresyon altındaki farklı hasta gruplarında çift doz stratejisinin faydasının tutarlı şekilde ortaya çıktığını düşündürmekte ve romatolojik hastalarda da benzer bir yaklaşımı desteklemektedir.

Öneri 8 [medyan 10 (9-10), %100]: Standart HBV aşılamasından sonra serokonversiyon sağlanamayan kişilerde Heplisav-B (adjuvanlı HBV aşısı, 0 ve 1. aylarda olmak üzere 2 doz) düşünülebilir. İmmünosüpresif tedavi alan bir hasta popülasyonuna örnek olarak, enflamatuvar barsak hastalığı olan 106 bireyi kapsayan bir çalışmada Heplisav-B ile genel etkinlik %78,3 olarak bildirilmiş; bu oran aynı popülasyonda standart üç dozluk aşıyla literatürdeki diğer çalışmalarda bildirilen etkinlik oranlarından daha yüksek bulunmuştur.[18] Romatolojik hasta popülasyonuna özgü veri bulunmamakla birlikte, bu bulgular Heplisav-B'nin standart şemaya yanıtsız kalan immünosüpresif hastalarda alternatif bir strateji olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

iii. Hepatit B - Profilaksi ve Tedavi

Öneri 9 [medyan 10 (10-10), %100]: HBsAg ve/veya anti-HBc testi pozitif olup immünosüpresif tedavi alacak bireylerden yüksek ve orta risk grubunda yer alanlara profilaksi önerilmeli, düşük risk grubunda olanlar profilaksi verilmeden yakından izlenmelidir. İzlem, HBV DNA ve alanin aminotransferaz (ALT) ölçümünü içermeli ve 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. Profilaktik tedavisiz izlem immünosüpresif tedavi bitiminden 12 ay, anti-CD20 tedavi bitiminden 24 ay sonraya kadar devam eder. İzlem periyodunda HBV DNA ≥1 $\log_{10}$ artar veya negatifken pozitifleşirse, preemptif oral antiviral tedavi başlanır. Yalnızca ALT izlemi yetersizdir; HBV DNA yükselişi ALT yükselişinden birkaç hafta önce gerçekleşebilir. İzlemin güvenilir şekilde sürdürülemeyeceği düşünülen hastalarda profilaksi tercih edilmelidir.

AGA 2025[3] kılavuzuna göre, HBsAg pozitif hastalarda yüksek risk grubunda rituksimab, anti-tümör nekroz faktör (anti-TNF) ajanlar, tosilizumab, JAK inhibitörleri, ustekinumab ve sekukinumab yer almaktadır; abatasept orta risk taşımaktadır; metotreksat ve azatiyoprin düşük risk kategorisindedir. Kortikosteroid kullanımında risk doz ve süreye bağlıdır: ≥4 hafta süren orta veya yüksek doz kullanımı yüksek risk taşırken, ≥4 hafta süreyle <10 mg/gün prednizon eşdeğeri kullanımı orta riskli, kullanım süresi ≤1 hafta olduğunda ise dozdan bağımsız olarak düşük risk kabul edilmektedir. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda ise yalnızca rituksimab yüksek risk kategorisinde kalmakta; anti-TNF ajanlar düşük risk kategorisine düşmekte; tosilizumab, JAK inhibitörleri, ustekinumab, sekukinumab ve abatasept orta risk taşımakta, metotreksat ve azatiyoprin ise düşük risk kategorisinde yer almaktadır. Dört hafta ve daha uzun süreli orta veya yüksek doz kortikosteroid kullanımı orta risk kategorisinde yer alırken süreden bağımsız düşük doz ve dozdan bağımsız 1 hafta ve daha kısa süreli kortikosteroid kullanımı düşük risk kategorisinde yer almaktadır. Siklofosfamid ve mikofenolat mofetil için AGA kılavuzunda veri bulunmamaktadır. AGA 2025 kılavuzu, tosilizumab, JAK inhibitörleri, metotreksat, azatiyoprin ve kortikosteroid için verdiği risk tahminlerinin kanıt kesinliğini ilaç bazında düşük olarak nitelendirmektedir.

EASL 2025[2] kılavuzuna göre, HBsAg pozitif veya HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve HBV DNA pozitifliği olan hastalarda yüksek risk grubunda rituksimab, anti-TNF ajanlar, tosilizumab, JAK inhibitörleri, sekukinumab/iksekizumab, siklofosfamid ve ≥4 hafta süren >20 mg/gün kortikosteroid kullanımı yer almaktadır; ustekinumab ve abatasept orta risk taşımaktadır; metotreksat, azatiyoprin, mikofenolat mofetil ve <10 mg/gün kortikosteroid kullanımı düşük risk kategorisindedir. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve HBV DNA negatif hastalarda ise rituksimab yüksek risk kategorisinde kalmakta; anti-TNF ajanlar, JAK inhibitörleri, ustekinumab, sekukinumab/iksekizumab, abatasept, siklofosfamid ve >40 mg/gün kortikosteroid kullanımı orta risk taşımakta; <40 mg/gün kortikosteroidin ≤1 hafta sürmesi ise düşük risk kategorisinde yer almaktadır. Bununla birlikte, EASL kılavuzunda HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalardaki orta ve yüksek risk sınıflandırmalarının bazı durumlarda düşük kesinlikli kanıta dayandığını, bu durumlarda fayda-zarar gözetilerek karar verilmesi gerektiği ayrı bir notla belirtilmektedir. Tosilizumab için bu alt grupta EASL kılavuzunda veri bulunmamaktadır. Leflunomid için her iki kılavuzda da veri yoktur.

Düşük riskte izlem ve yüksek riskte profilaksi öneren bu risk-bazlı yaklaşım, güncel kılavuzların ortak çerçevesidir.[2,3]

Orta riskli hastalarda kılavuzların yaklaşımı farklılaşmaktadır. AGA profilaksiyi koşullu olarak önerirken, EASL HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve HBV DNA negatif hastalarda güvenilir yakın izlemi önermektedir.[2,3] Bu uzlaşı raporunda orta riskli hastalarda profilaksi tercih edilmiştir. Düşük riskli hastalarda önerilen izlem sıklığı da 1-3 ayda birdir, bu raporda önerilen 3 aylık aralık bu pencerenin üst sınırındadır.[19] Bazı ajanlarda AGA ve EASL kılavuzlarında farklı kategoriler önerilmektedir; bu durumlarda klinik karar, hastanın bireysel risk faktörleri ve izlem güvenilirliği göz önünde bulundurularak verilmelidir. Preemptif tedavi eşiği olan ≥1 $\log_{10}$ (10 kat) artış, AGA kılavuzunun kendi reaktivasyon tanımıyla birebir örtüşmektedir.[3] İzlem süresinin anti-CD20 ajanlarında genel immünosüpresif tedavilere kıyasla daha uzun tutulması, gerçek olgu verileriyle desteklenmektedir: rituksimab içeren tedavi kesildikten 19 ay sonra reaktivasyon gelişen bir olgu bildirilmiş[20]; başka bir olguda ise rituksimab tedavisi sonlandırıldıktan 12 aydan uzun süre sonra reaktivasyon tanımlanmıştır.[21] Bu bulgular, anti-CD20 ajanlarının yol açtığı uzamış B hücre deplesyonunun standart 12 aylık izlem penceresinde bu ajan grubunda yetersiz kalabileceğini ve daha uzun bir izlem süresinin (24 ay) gerekçesini oluşturmaktadır.

Öneri 10 [medyan 10 (10-10), %100]: HBV reaktivasyon riski taşıyan bireylerde profilaktik antiviral tedavi olarak yüksek direnç bariyerine sahip ajanlar kullanılmalıdır. Bu amaçla entekavir, tenofovir disoproksil fumarat veya tenofovir alafenamid önerilir.

Profilaktik antiviral tedavinin süresi, hastalığın seyrine ve immünosüpresif tedavinin sürdürülme gerekliliğine bağlı olarak öngörülemeyen şekilde uzayabilir. Düşük direnç bariyerli ajanlar uzun kullanımda direnç geliştirme riski taşır ve bu durum profilaksinin asıl amacı olan viral kontrolü tehlikeye atabilir. Düşük ve orta gelirli ülkelerden çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde, lamivudinle ilişkili direnç mutasyonlarının önemli bir sorun olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, popülasyonlar ve önceki tedavi öyküleri arasındaki heterojenlik nedeniyle bildirilen oranlar doğrudan karşılaştırmalı klinik direnç riski olarak yorumlanmamalıdır.[22] Farklı immünosüpresif hasta popülasyonlarındaki profilaksi çalışmalarında da farklılıklar gösterilmiştir; allojenik kök hücre nakli hastalarında entekavir ile reaktivasyon oranı %1,9 iken lamivudin ile %11,5 olarak bulunmuştur.[23]

Öneri 11 [medyan 10 (10-10), %100]: Profilaktik antiviral tedaviye, mümkünse immünosüpresif/antiromatizmal tedaviden 1-4 hafta önce başlanmalıdır. Ancak romatolojik hastalığın acil tedavi gerektirdiği durumlarda, antiviral tedavi ile immünosüpresif tedaviye eş zamanlı olarak da başlanabilir.

İmmünosüpresif tedavi başlanmadan önce viral yükün bir ölçüde baskı altına alınması reaktivasyon riskini azaltabilir. HBsAg pozitif lenfoma hastalarını kapsayan randomize bir çalışmada, kemoterapiden bir hafta önce lamivudin başlanan grupta hiçbir hastada viral reaktivasyon saptanmazken, tedavinin reaktivasyon gelişene kadar ertelendiği grupta hastaların %53'ünde reaktivasyon geliştiği bildirilmiştir (p=0,002).[24] Çok merkezli bir kohort çalışmasında, bazal HBV DNA düzeyi yüksek diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında, ağırlıklı olarak entekavirle yürütülen antiviral profilaksinin immünokemoterapiyle eş zamanlı başlatılması güvenli ve etkili bulunmuş; üç yıllık kümülatif reaktivasyon oranı yüksek ve düşük viral yük gruplarında birbirine yakın saptanmıştır (sırasıyla %4,5 ve %4,1).[25] Bu bulgular, yüksek direnç bariyerli ajanların hızlı viral baskılama kapasitesi sayesinde, romatolojik hastalığın ivedi tedavi gerektirdiği durumlarda eş zamanlı başlangıcın tercih edilebileceğini desteklemektedir.

Öneri 12 [medyan 10 (9-10), %100]: Profilaktik antiviral ilaçlar, hastanın immünosüpresif/antiromatizmal tedavi aldığı sürece kullanılmalı; immünosüpresif/antiromatizmal tedavinin kesilmesini izleyerek en az 6-12 ay daha sürdürülmelidir.

Öneri 13 [medyan 10 (10-10), %100]: Özellikle anti-CD20 ajanları (rituksimab vb.) gibi B hücre deplesyonu yapan tedaviler sonrası HBV reaktivasyonu daha geç dönemde görülebileceğinden, bu tür hastalarda antiviral tedavi süresi, ilaç kesilmesinden en az 12-24 ay sonraya kadar planlanmalıdır.

Antiviral profilaksinin ne zaman kesilebileceği, hastanın serolojik durumuna ve aldığı immünosüpresif ajanın tipine göre değişen, tek bir sabit kurala indirgenmesi güç bir karardır.

HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hastalarda profilaksinin amacı, immünosüpresif tedavi kesildikten sonra bağışıklık sisteminin yeniden yapılanması (immün rekonstitüsyon) sürecinde ortaya çıkabilecek geçici reaktivasyon riskini karşılamaktır. Biyolojik ve konvansiyonel sentetik DMARD tedavisi alan romatolojik hastaları kapsayan bir çalışmada, reaktivasyon olgularının tamamının geçmiş enfeksiyon belirteçlerine sahip hastalarda görüldüğü ve immünosüpresif tedavinin ani kesilmesi durumunda immün rekonstitüsyona bağlı hepatit riski nedeniyle antiviral tedavinin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir.[26]

HBsAg pozitif hastalarda ise durum farklıdır. Bu hastalarda profilaksi sonlandırılmadan önce, immünosüpresyondan bağımsız kronik HBV tedavi endikasyonu bulunup bulunmadığı değerlendirilmelidir. Kovalent olarak kapalı dairesel DNA (cccDNA) rezervuarının varlığı nedeniyle virolojik nüks riski süre uzatılsa da belirgin şekilde azalmaz. Kemoterapi alan HBsAg pozitif hastalarda yürütülen randomize bir çalışmada, profilaksinin 6 aydan 12 aya uzatılması virolojik nüks oranını değiştirmemiş, nüksü öngören asıl etkenlerin tedavi öncesi yüksek HBV DNA düzeyi ve tedavi sonu yüksek HBsAg titresi olduğu gösterilmiştir.[27] Bu nedenle HBsAg pozitif hastalarda profilaksinin 6-12 aylık pencerede kesilmesi, immünosüpresyona bağlı riskin sona erdiğini değil, yalnızca asgari süre şartının karşılandığını göstermektedir; kesme kararı öncesinde hastanın virolojik yanıtı ayrıca değerlendirilmeli, gerekli görüldüğünde kronik HBV'nin standart tedavi kesme kriterleri uygulanmalıdır.

Anti-CD20 ajanları (rituksimab vb.), yukarıda tanımlanan genel çerçevenin bir istisnasını oluşturur. Bu ajanların yol açtığı B hücre deplesyonu uzun sürelidir; RA hastalarında rituksimab sonrası B hücre repopülasyonunun medyan süresinin 9 ay olduğu ve hastaların %93'ünde ilk 12 ay içinde başladığı bildirilmiştir.[11] Bu uzamış bağışıklık açığı, standart 6-12 aylık pencerenin bu ajan grubunda yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Nitekim rituksimab alan ve HBsAg pozitif bulunan romatolojik hastaları kapsayan bir çalışmada, antiviral profilaksi altındaki hastalarda hepatit alevlenmesi görülmezken, profilaksinin rituksimab aldıktan sonraki bir yıl içinde kesilmesi, sonraki bir rituksimab uygulaması olmasa dahi %38 oranında hepatit alevlenmesiyle sonuçlanmış; antiviral tedavi kesilip ardından yeniden rituksimab uygulanan hastalarda bu oran %75'e, karaciğer dekompansasyonu oranı %63'e yükselmiştir.[28] Bu bulgular, anti-CD20 tedavisi alan hastalarda profilaksinin genel öneriden daha uzun, en az 12-24 ay sürdürülmesi gerektiğini desteklemektedir.

Öneri 14 [medyan 10 (9-10), %100]: Anti-HBc pozitif veya HBsAg pozitif olup ileri fibrozisi (F3-F4) bulunan hastalarda, orta ve yüksek riskli immünosüpresif tedaviler sırasında antiviral profilaksi önerilir. HBsAg pozitif ve ileri fibrozisi bulunan hastalarda düşük riskli immünosüpresif tedaviler altında dahi antiviral profilaksi tercih edilir. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve ileri fibrozisi bulunan hastalarda ise düşük riskli immünosüpresif tedaviler sırasında temel yaklaşım yakın izlem olmakla birlikte, izlemin güvenilir şekilde sürdürülemeyeceği veya ek risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda antiviral profilaksi uygulanır.

Bu önerinin gerekçesi, önceki önerilerde tanımlanan risk kategorilerinin reaktivasyonun olasılığını belirlemesine karşın, hastanın altta yatan karaciğer rezervinin reaktivasyonun klinik sonucunu belirlediği gözlemidir. İleri fibrozis veya sirozu olan hastalarda, sağlıklı bir karaciğerde önemsiz seyredebilecek bir reaktivasyon atağı dahi dekompanse karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Çok merkezli, prospektif bir kohort çalışmasında, önceden antiviral tedavi öyküsü bulunan kronik HBV hastaları arasında, reaktivasyon gelişen sirotik hastalarda karaciğer yetmezliği gelişme oranı reaktivasyon gelişmeyenlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek bulunmuş (%45,0'a karşı %20,3), kronik-üzerine-akut karaciğer yetmezliği (%31,4'e karşı %21,8) ve 90 günlük mortalite (%23,3'e karşı %12,4) oranları da anlamlı olarak artmıştır; reaktivasyon, sirotik hastalarda 90 günlük mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.[29] Bu bulgular, ileri fibrozisi olan hastalarda düşük olasılıklı bir reaktivasyonun dahi ciddi sonuçlar doğurabileceğini göstermekte ve bu popülasyonda profilaksi eşiğinin, reaktivasyon olasılığından bağımsız olarak düşürülmesini desteklemektedir.

iv. Hepatit C - Tarama ve Tedavi

Öneri 15 [medyan 10 (10-10), %94,4]: Sıklığı ve seyri göz önüne alındığında, HCV enfeksiyonu için 18 yaş üzeri her bireye bir kez HCV taraması yapılmalıdır. Tarama için anti-HCV varlığı kullanılmalıdır. Anti-HCV pozitif bulunan bireylerde HCV RNA değerlendirilmelidir.

Öneri 16 [medyan 10 (9-10), %100]: Eğer HCV RNA negatif ve son 6 ay içinde riskli bir durum (erkekle ilişkiye giren erkek, damar içi madde kullanan kişi vb.) var ise test üç ay sonra tekrarlanmalıdır. Diğer durumlarda HCV RNA tekrarlanmaksızın HCV enfeksiyonunun bulunmadığı kabul edilir.

Öneri 17 [medyan 10 (9-10), %88,9]: Tedavi olmuş ve serolojik olarak anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif olan hastalar ileri evre fibrozis açısından risklidir. Bu hastalarda ileri yaş, eşlik eden risk faktörleri vb. de var ise hepatotoksik tedavi öncesi siroz varlığı değerlendirilmeli ve gastroenterolojiye yönlendirilmelidir.

Öneri 18 [medyan 10 (10-10), %100]: Anti-HCV ve HCV RNA testleri pozitif olan hastalarda tedavi planlaması ve takip için gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmelidir.

Taramanın evrensel olması, risk faktörüne dayalı taramanın enfekte bireylerin büyük bölümünü gözden kaçırma riskine dayanır. Dört merkezli, 209.076 hastalık bir kohortta, yalnızca risk faktörü temelli test stratejisi izlendiğinde anti-HCV pozitif hastaların %81,5'inin tanı almadan kalabileceği hesaplanmıştır.[30] Devam eden riskli davranışı olan bireylerde tek seferlik negatif sonuç, sonraki maruziyetlerle enfeksiyon kazanılmayacağı anlamına gelmez; bu nedenle üç aylık tekrar test önerilmektedir.

Anti-HCV pozitif/HCV RNA negatif olan hastalar, ki bu hastalar tedaviyle veya spontan klirensle enfeksiyonu geçirmiş olsalar dahi tamamen risksiz kabul edilemez. Kronik enfeksiyon döneminde biriken karaciğer hasarı, virüs elimine edildikten sonra da tam olarak gerilemeyebilir. Sirotik HCV hastalarında viral kür sonrası portal hipertansiyon bulgularının 96. haftada dahi hastaların önemli bir kısmında sürdüğü prospektif bir çalışmada gösterilmiştir.[31] Bu bulgu, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olan ve ek risk faktörü taşıyan hastalarda, hepatotoksik bir tedaviye başlamadan önce siroz açısından değerlendirme yapılmasını desteklemektedir.

Aktif enfeksiyonu (anti-HCV ve HCV RNA pozitif) olan hastalarda ise tedavi kararı ve takibin ilgili uzmanlık alanlarınca yürütülmesi, hem tedavi rejiminin ilaç etkileşimleri açısından karmaşıklığı hem de altta yatan karaciğer hastalığının değerlendirilmesi gerekliliği nedeniyle önem taşımaktadır.

Öneri 19 [medyan 10 (10-10), %100]: HCV tedavisi kısa süreli, güvenli ve başarı şansı yüksek olduğundan immünosüpresif tedavi başlanmadan önce ya da eş zamanlı verilebilir. İmmünosüpresif tedavi öncesi eksik değerlendirme yapılmış

hastalarda HCV enfeksiyonu saptandığında tedavi başlanabilir. İlaç etkileşimleri açısından detaylı değerlendirme yapılmalıdır.

Doğrudan etkili antiviral rejimleri kısa tedavi süresi, yüksek etkinlik ve düşük yan etki profiliyle, HCV tedavisini diğer sistemik tedavilerin başlamasını geciktirecek bir engel olmaktan çıkarmıştır.[32] Doğrudan romatizmal hastalıklarda bir veri bulunmamakla birlikte, onkoloji hastalarından elde edilen verilerde, sistemik tedavilerle eş zamanlı başlanan HCV tedavisinin etkili ve güvenli olduğuna dair veriler mevcuttur.[33] Glekaprevir/pibrentasvir ve sofosbuvir/velpatasvir gibi rejimler P-glikoprotein ve OATP1B1/3 taşıyıcı yolakları üzerinden çeşitli ilaçlarla etkileşime girebildiğinden, eş zamanlı kullanılan immünosüpresif veya antiromatizmal ajanlarla olası etkileşim tedavi öncesi mutlaka gözden geçirilmelidir.

Öneri 20 [medyan 10 (10-10), %100]: İmmünosüpresif tedavi altında HCV reaktivasyonu (HCV RNA ≥1 log ve ALT de ≥3X ÜNS artış) son derece nadirdir. HCV eradike olan hastalarda reaktivasyon beklenmez, ancak bu hastalarda HCV RNA pozitifleşirse reenfeksiyon açısından değerlendirme yapılmalıdır.

HCV, HBV'nin aksine hepatosit çekirdeğinde kalıcı bir cccDNA rezervuarı oluşturmaz. Bu nedenle immünosüpresyonla tetiklenen reaktivasyon riski biyolojik olarak düşüktür. Anti-TNF tedavisi alan 153 kronik HCV hastasını kapsayan bir sistematik derlemede, hastaların büyük çoğunluğunda transaminaz düzeyleri ve viral yük stabil seyretmiş; en sık kullanılan ajanla (etanersept) tedavi edilen 110 hastadan birinde kesin, beşinde şüpheli hepatit alevlenmesi görülmüştür.[34]

HCV eradike edilmiş hastalarda sonradan saptanan HCV RNA pozitifliğinde reenfeksiyon araştırılmalı; nadir geç relaps olasılığı da değerlendirilmelidir.[6] Damar içi madde kullanan bireylerde kalıcı virolojik yanıt (SVR) sonrası uzun süreli izlemin yapıldığı bir çalışmada, reenfeksiyon riski SVR sonrası ilk 6 ayda en yüksek düzeyde seyredip zamanla azalmış, son 3 ay içinde damar içi madde kullanımı bildiren bireylerde ise belirgin şekilde artmıştır.[35] Bu nedenle SVR sonrası HCV RNA pozitifleşen hastalarda, damar içi madde kullanımı veya cinsel yolla bulaş gibi güncel risk faktörlerinin sorgulanması, reenfeksiyonu doğru şekilde tanımlayabilmek açısından önemlidir.

v. Hepatit D - Tarama ve Tedavi

Öneri 21 [medyan 10 (10-10), %100]: İmmünosüpresif ve/veya biyolojik tedavi alan hastalarda rutin HDV taraması standart bir uygulama olarak yer almamaktadır. Ancak HBsAg pozitifliği saptanan hastalarda en az bir kez anti-HDV testi ile tarama yapılmalıdır. Persistan risk faktörlü hastalarda (riskli cinsel ilişki, damar içi madde bağımlılığı vb.) test yıllık tekrarlanır. Anti-HDV pozitif bulunanlarda HDV RNA istenir.

HDV, enfeksiyöz virüs parçacıklarının oluşumu için HBsAg bağımlı olan eksik (defektif) bir virüstür. Bu nedenle tarama HBsAg negatif bireylerde anlam taşımaz, yalnızca HBsAg pozitif olanlara yöneliktir. Viyana'da 560 HBsAg pozitif hastayı kapsayan güncel bir çalışmada, taranan hastaların %6,7'sinde anti-HDV pozitifliği saptanmış; anti-HDV pozitif hastaların %10,7'sinde ise klasik risk faktörü (riskli cinsel ilişki, damar içi madde kullanımı vb.) tanımlanamamıştır.[36] Bu bulgu, yalnızca risk faktörüne dayalı taramanın koenfeksiyonların bir kısmını gözden kaçırabileceğini göstermekte ve HBsAg pozitifliği saptanan her hastada en az bir kez anti-HDV taramasının yapılmasını desteklemektedir. Persistan risk faktörü taşıyan bireylerde yıllık tekrar taramanın tanısal getirisini doğrudan sınayan güncel bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda literatürde belirgin bir boşluk mevcuttur. Ancak devam eden maruziyetin tek seferlik negatif bir sonuçla güvence altına alınamayacağı ilkesinden hareketle, panel bu hasta grubunda yıllık tekrar taramayı önermektedir.

Öneri 22 [medyan 10 (8-10), %94,4]: HBV-HDV koenfeksiyonu bulunan hastalarda biyolojik tedavi kullanımı ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle, biyolojik tedavi kararı; gastroenteroloji, enfeksiyon hastalıkları ve romatoloji uzmanlarının birlikte değerlendirmesiyle, hastanın klinik durumu ve olası riskler göz önünde bulundurularak bireysel olarak verilmelidir.

Tartışma

Bu uzlaşı raporu, Türkiye'de İARH hastalarında viral hepatit yönetimine ilişkin 22 öneriyi, romatoloji, gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının ortak değerlendirmesiyle ortaya koymaktadır. Öneriler genel çerçevede EASL, AGA, APASL ve AASLD/IDSA kılavuzlarıyla örtüşmekle birlikte, tarama panelinin kapsamı, çift doz aşılama şeması, Heplisav-B'nin konumlandırılması ve antiviral tedavi ile antiromatizmal tedavinin zamanlamasının koordinasyonu gibi klinik pratikte sıklıkla belirsizlik yaratan konularda somut ve uygulanabilir bir çerçeve sunmaktadır. Bu yönüyle metin, mevcut uluslararası kılavuzların yerini almaktan ziyade, onların romatoloji pratiğine uyarlanmasını kolaylaştıran tamamlayıcı bir kaynak niteliği taşımaktadır.

Bu çalışmada yapılandırılmış bir kanıt kesinliği derecelendirme sistemi kullanılmamıştır. Çalışma, her önerinin kanıt düzeyini resmi kategorilerle sınıflandıran bir klinik uygulama kılavuzu olarak değil, doğrudan kanıtın sınırlı olduğu alanlarda uzman görüşünü de karar sürecine dahil eden bir uzlaşı raporu olarak tasarlanmıştır. Bu nedenle öneriler, dayandıkları kanıtların niteliği ve ilgili klinik bağlamla birlikte yorumlanmalıdır.

Önerilerden ikisi, antiviral tedavi ile immünosüpresif/antiromatizmal tedavinin belirli koşullarda eş zamanlı başlatılabileceğine işaret etmektedir (Öneri 11 ve 19). Öneri 11'deki yaklaşım kavramsal olarak yeni değildir; AASLD'nin 2018 kılavuzu da HBV profilaksisinin en geç immünosüpresif tedaviyle eş zamanlı başlatılabileceğini belirtmektedir.[37] Öneri 19 ise

HCV tedavisinin antiromatizmal tedaviyle koordinasyonuna ilişkin ayrı bir klinik durumu ele almaktadır. Panelin katkısı, dolayısıyla, bu ilkeyi ilk kez ortaya koymak değil, onu romatoloji pratiğine özgü somut klinik senaryolarla (romatolojik hastalığın ivedi tedavi gerektirdiği durumlar gibi) ve güncel kanıtlarla desteklemek olarak değerlendirilmelidir.

Sürecin en belirgin kısıtlılığı, önerilerin önemli bir bölümünde kanıt tabanının doğrudan romatolojik hasta popülasyonundan değil, onkoloji, hepatoloji veya diğer immünokompromize hasta gruplarından ekstrapolasyon yoluyla oluşturulmuş olmasıdır. Bu husus, ilgili önerilerin kanıt tartışması içinde ayrıca belirtilmiştir. Panel, bu kısıtlılığın bilincinde olarak, doğrudan romatolojik veri bulunmayan alanlarda kararını en yakın analog popülasyondan elde edilen kanıta ve uzman görüşüne dayandırmıştır. Bu yaklaşımın kendisi de alanın ileriye dönük araştırma gündeminde romatolojik popülasyona özgü çalışmalara duyulan ihtiyacı bir kez daha ortaya koymaktadır. Çalışmanın güçlü yönleri, üç uzmanlık alanının birlikte temsil edilmesi, HBV, HCV ve HDV yönetiminin aynı klinik çerçevede ele alınması ve önerilerin romatoloji pratiğinde karşılaşılan somut karar noktalarına odaklanmasıdır (Tablo 1).

Tablo 1. Romatoloji pratiğinde HBV, HCV ve HDV yönetimine ilişkin uzlaşı önerileri

No	Öneri Cümleleri	Medyan (ÇAA)	8 ve üzeri puan veren katılımcı yüzdesi
	Hepatit B - Tarama		
1	HBV enfeksiyonunun taranması, profilaksisi ve olası tedavi süreçlerini, romatoloji uzmanları ile gastroenteroloji ve/veya enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının yakın iş birliği içinde multidisipliner değerlendirmeleri önerilir.	10 (10-10)	100
2	İmmün aracılı enflamatuvar romatizmal hastalığı olan tüm erişkinler, HBV enfeksiyonu açısından en az bir kez taranmalıdır. İmmünosüpresif veya antiromatizmal tedavi planlanan hastalarda ise tedavi öncesinde tarama mutlaka yapılmalıdır.	10 (10-10)	100
3	HBV taraması, HBsAg, anti-HBs ve anti-HBc testleri ile yapılmalıdır. HBsAg pozitif saptanan bireylerde, HBV DNA (virüs yükü) düzeyi ile anti-HBe ve HBeAg ölçülmelidir. HBsAg negatif ve anti-HBc pozitifliği saptanan bireylerde ise sadece HBV DNA bakılması önerilir.	10 (9-10)	94,4
	Hepatit B - Aşılama		
4	Romatolojik hastalığı bulunan bireyler ile genel popülasyonda hepatit B enfeksiyonunun benzer yaygınlıkta görülmesi nedeniyle, bu hastaların genel popülasyonda belirtildiği gibi HBV'ye karşı aşılanması önerilir.	10 (10-10)	100
5	Aşı etkinliğini artırmak için hastaların tanı anında, hastalık remisyonu sırasında veya immünosüpresif tedaviye başlamadan önce aşılanması önerilir. Tanı anında HBV serolojisinin (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) değerlendirilmesi ve aşı gereksiniminin erken saptanması uygundur. Bununla birlikte halihazırda immünosüpresif tedavi alan olgularda aşılama için immünosüpresif tedaviye ara verilmesi önerilmez. Rituksimab tedavisi alanlarda bağışıklamanın bir sonraki rituksimab dozuna göre planlanması, yapılacak aşılama dozu ile en son uygulanan rituksimab dozu arasında en az 5 ay olması ve bir sonraki rituksimab dozu ile aşılama arasında en az 2 hafta ara bırakılması önerilmektedir.	10 (9-10)	94,4
6	İmmünosüpresif tedavi başlamadan önce üç veya dört dozluk standart aşılama şemasının (0-1-6 ay ya da 0-1-2-6 ay) tamamlanması önerilir. Dört dozluk aşılama veya aşılama şemasındaki her basamağın çift doz aşıyla yapılması serokonversiyon olasılığı düşük olan gruplarda göz önünde bulundurulmalıdır.	10 (9-10)	100
7	İmmünosüpresif tedavi altındaki hastalarda 0., 1., 2. ve 6. aylarda çift doz aşılama yapılması önerilir. Bu hastalarda aşı serisinin tamamlanmasının ardından anti-HBs serokonversiyonunun değerlendirilmesi önerilir. İmmün yanıtın azalabileceği hastalarda serolojik yanıt değerlendirilmeli; anti-HBs yanıtı 10 mIU/mL'nin altında kalan kişilerde yeniden aşılama düşünülmelidir.	9,5 (9-10)	88,9
8	Standart HBV aşılamasından sonra serokonversiyon sağlanmayan kişilerde Heplisav-B (adjuvanlı HBV aşısı, 0 ve 1. aylarda olmak üzere 2 doz) düşünülebilir.	10 (9-10)	100
	Hepatit B - Profilaksi ve Tedavi		
9	HBsAg ve/veya anti-HBc testi pozitif olup immünosüpresif tedavi alacak bireylerden yüksek ve orta risk grubunda yer alanlara profilaksi önerilmeli, düşük risk grubunda olanlar profilaksi verilmeden yakından izlenmelidir. İzlem, HBV DNA ve ALT ölçümünü içermeli ve 3 ayda bir tekrarlanmalıdır. Profilaktik tedavisiz izlem immünosüpresif tedavi bitiminden 12 ay, anti-CD20 tedavi bitiminden 24 ay sonraya kadar devam eder. İzlem periyodunda HBV DNA ≥ 1 $\log_{10}$ artar veya negatifken pozitifleşirse, preemptif oral antiviral tedavi başlanır. Yalnızca ALT izlemi yetersizdir; HBV DNA yükselişi ALT yükselişinden birkaç hafta önce gerçekleşebilir. İzlemin güvenilir şekilde sürdürülemeyeceği düşünülen hastalarda profilaksi tercih edilmelidir.	10 (10-10)	100

Tablo 1. Devamı

No	Öneri Cümleleri	Medyan (ÇAA)	8 ve üzeri puan veren katılımcı yüzdesi
10	HBV reaktivasyon riski taşıyan bireylerde profilaktik antiviral tedavi olarak yüksek direnç bariyerine sahip ajanlar kullanılmalıdır. Bu amaçla entekavir, TDF veya TAF önerilir.	10 (10-10)	100
11	Profilaktik antiviral tedaviye, mümkünse immünosüpresif/antiromatizmal tedaviden 1-4 hafta önce başlanmalıdır. Ancak romatolojik hastalığın acil tedavi gerektirdiği durumlarda, antiviral tedavi ile immünosüpresif tedaviye eş zamanlı olarak da başlanabilir.	10 (10-10)	100
12	Profilaktik antiviral ilaçlar, hastanın immünosüpresif/antiromatizmal tedavi aldığı sürece kullanılmalı; immünosüpresif/antiromatizmal tedavinin kesilmesini izleyerek en az 6-12 ay daha sürdürülmelidir.	10 (9-10)	100
13	Özellikle anti-CD20 ajanları (rituksimab vb.) gibi B hücre deplesyonu yapan tedaviler sonrası HBV reaktivasyonu daha geç dönemde görülebileceğinden, bu tür hastalarda antiviral tedavi süresi, ilaç kesilmesinden en az 12-24 ay sonraya kadar planlanmalıdır.	10 (10-10)	100
14	Anti-HBc pozitif veya HBsAg pozitif olup ileri fibrozisi (F3-F4) bulunan hastalarda, orta ve yüksek riskli immünosüpresif tedaviler sırasında antiviral profilaksi önerilir. HBsAg pozitif ve ileri fibrozisi bulunan hastalarda düşük riskli immünosüpresif tedaviler altında dahi antiviral profilaksi tercih edilir. HBsAg negatif/anti-HBc pozitif ve ileri fibrozisi bulunan hastalarda ise düşük riskli immünosüpresif tedaviler sırasında temel yaklaşım yakın izlem olmakla birlikte, izlemin güvenilir şekilde sürdürülemeyeceği veya ek risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda antiviral profilaksi uygulanır.	10 (9-10)	100
	Hepatit C - Tarama ve Tedavi		
15	Sıklığı ve seyri göz önüne alındığında, HCV enfeksiyonu için 18 yaş üzeri her bireye bir kez HCV taraması yapılmalıdır. Tarama için anti-HCV varlığı kullanılmalıdır. Anti-HCV pozitif bulunan bireylerde HCV RNA değerlendirilmelidir.	10 (10-10)	94,4
16	Eğer HCV RNA negatif ve son 6 ay içinde riskli bir durum (erkekle ilişkiye giren erkek, damar içi madde kullanan kişi vb.) var ise test üç ay sonra tekrarlanmalıdır. Diğer durumlarda HCV RNA tekrarlanmaksızın HCV enfeksiyonunun bulunmadığı kabul edilir.	10 (9-10)	100
17	Tedavi olmuş ve serolojik olarak anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif olan hastalar ileri evre fibrozis açısından risklidir. Bu hastalarda ileri yaş, eşlik eden risk faktörleri vb. de var ise hepatotoksik tedavi öncesi siroz varlığı değerlendirilmeli ve gastroenterolojiye yönlendirilmelidir.	10 (9-10)	88,9
18	Anti-HCV ve HCV RNA testleri pozitif olan hastalarda tedavi planlaması ve takip için gastroenteroloji veya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmelidir.	10 (10-10)	100
19	HCV tedavisi kısa süreli, güvenli ve başarı şansı yüksek olduğundan immünosüpresif tedavi başlanmadan önce ya da eş zamanlı verilebilir. İmmünosüpresif tedavi öncesi eksik değerlendirme yapılmış hastalarda HCV enfeksiyonu saptandığında tedavi başlanabilir. İlaç etkileşimleri açısından detaylı değerlendirme yapılmalıdır.	10 (10-10)	100
20	İmmünosüpresif tedavi altında HCV reaktivasyonu (HCV RNA ≥ 1 log ve ALT de ≥ 3X ÜNS artış) son derece nadirdir. HCV eradike olan hastalarda reaktivasyon beklenmez, ancak bu hastalarda HCV RNA pozitifleşirse reenfeksiyon açısından değerlendirme yapılmalıdır.	10 (10-10)	100
	Hepatit D - Tarama ve Tedavi		
21	İmmünosüpresif ve/veya biyolojik tedavi alan hastalarda rutin HDV taraması standart bir uygulama olarak yer almamaktadır. Ancak HBsAg pozitifliği saptanan hastalarda en az bir kez anti-HDV testi ile tarama yapılmalıdır. Persistan risk faktörlü hastalarda (riskli cinsel ilişki, damar içi madde bağımlılığı vb.) test yıllık tekrarlanır. Anti-HDV pozitif bulunanlarda HDV RNA istenir.	10 (10-10)	100
22	HBV-HDV koenfeksiyonu bulunan hastalarda biyolojik tedavi kullanımı ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. Bu nedenle, biyolojik tedavi kararı; gastroenteroloji, enfeksiyon hastalıkları ve romatoloji uzmanlarının birlikte değerlendirmesiyle, hastanın klinik durumu ve olası riskler göz önünde bulundurularak bireysel olarak verilmelidir.	10 (8-10)	94,4

Uzlaşı, katılımcıların ≥%75'inin öneriye 8 ve üzeri puan vermesi olarak tanımlanmıştır

ALT: Alanin aminotransferaz, Anti-HBc: Hepatit B kor antikoru, Anti-HBe: Hepatit B e antikoru, Anti-HBs: Hepatit B yüzey antikoru, Anti-HDV: Hepatit D virüsü antikoru, ÇAA: Çeyrekler arası aralık, F3-F4: İleri evre fibrozis/siroz, HBeAg: Hepatit B e antijeni, HBsAg: Hepatit B yüzey antijeni, HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HDV: Hepatit D virüsü, İARH: İmmün aracılı enflamatuvar romatizmal hastalık, TAF: Tenofovir alafenamid, TDF: Tenofovir disoproksil fumarat, ÜNS: Üst normal sınır

Sonuç

Bu uzlaşı raporu, İARH hastalarında HBV, HCV ve HDV enfeksiyonlarının taranması, HBV aşılaması, antiviral profilaksi ve antiviral tedavinin antiromatizmal tedavilerle koordinasyonu için 22 öneri sunmaktadır. Öneriler, romatoloji, gastroenteroloji ve enfeksiyon hastalıkları arasındaki ortak karar sürecini desteklemeyi amaçlamaktadır. Kanıtların bir bölümünün diğer immünkompromize popülasyonlardan ekstrapole edilmiş olması nedeniyle kararlar hastanın serolojik durumu, karaciğer hastalığının evresi, uygulanacak immünosüpresyonun riski ve izlem olanakları dikkate alınarak bireyselleştirilmelidir.

Dipnotlar

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K., Dizayn: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K., Veri Toplama veya İşleme: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K., Analiz veya Yorumlama: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K., Literatür Arama: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K., Yazan: E.B., F.Ö., B.Ö., A.Ç.İ., E.Ç.B., E.D., A.O., M.P., A.Y., E.D.E., T.A., Ö.K., H.A., A.K., M.Ö., B.B., Z.İ., S.K., Se.K.

Çıkar Çatışması: Doç. Dr. Emre Bilgin, Ulusal Romatoloji Dergisi'nde yapım editörü, Prof. Dr. Fatoş Önen, Prof. Dr. Ediz Dalkılıç ve Prof. Dr. Sedat Kiraz Ulusal Romatoloji Dergisi'nde Bilimsel Danışma Kurulu üyesi olarak görev almaktadır. Bu makalenin editöryal sürecinde ve hakem değerlendirmesinde herhangi bir rolleri olmamıştır, hakem değerlendirmesiyle ilgili bilgilere erişimleri yoktur. Diğer yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

Yapay Zeka (YZ) Kullanımına İlişkin Beyan: Bu makalenin metninin geliştirilmesi ve organizasyonu sırasında Anthropic'in Claude ve OpenAI'ın ChatGPT araçlarından yararlanılmıştır. Yapay zeka desteğiyle hazırlanan içerik yazarlar tarafından gözden geçirilmiş ve düzenlenmiş olup, makalenin nihai içeriğinin tüm sorumluluğu yazarlara aittir.

Kaynaklar

1. Balcı MA, Ekin N. Biyolojik ilaç kullanan romatoloji hastalarında HBV ve HCV seroprevalansı. Dicle Med J. 2020;47:947-53.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2025;83:502-83.
3. Ali FS, Nguyen MH, Hernaez R, et al. AGA clinical practice guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation in at-risk individuals. Gastroenterology. 2025;168:267-84.
4. Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. Hepatol Int. 2021;15:1031-48. Erratum in: Hepatol Int. 2022;16:486-7.
5. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V; AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2023 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2023:ciad319.
6. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Infectious Diseases Society of America (IDSA). HCV Guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C [Internet]. Available from: https://www.hcvguidelines.org/
7. İlbay A, Uslu E, Sezer S, et al. Turkish Society for Rheumatology 2026 vaccine recommendations for adult rheumatology patients. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18:150-66.
8. Feuchtenberger M, Kovacs MS, Nigg A, Schäfer A. Detection of substantial numbers of latent tuberculosis and positive hepatitis B serology results in rheumatology patients preparing to receive intensified immunosuppressive therapy in a low-prevalence country: why screening still matters. Clin Rheumatol. 2025;44:1851-9.
9. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2023;82:742-53.
10. Hong X, Xiao Y, Xu L, Liu L, Mo H, Mo H. Risk of hepatitis B reactivation in HBsAg-/HBcAb+ patients after biologic or JAK inhibitor therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Immun Inflamm Dis. 2023;11:e780.
11. Thiel J, Rizzi M, Engesser M, et al. B cell repopulation kinetics after rituximab treatment in ANCA-associated vasculitides compared to rheumatoid arthritis, and connective tissue diseases: a longitudinal observational study on 120 patients. Arthritis Res Ther. 2017;19:101.
12. Richi P, Alonso O, Martín MD, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. Clin Rheumatol. 2020;39:2751-6.
13. Tahir A, Shinkafi SH, Alshrari AS, et al. A comprehensive review of hepatitis B vaccine nonresponse and associated risk factors. Vaccines (Basel). 2024;12:710.
14. Romão VC, Ávila-Ribeiro P, Gonçalves MJ, et al. Hepatitis B vaccination associated with low response in patients with rheumatic diseases treated with biologics. RMD Open. 2023;9:e003597. Erratum in: RMD Open. 2024;10:e003597corr1.
15. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, Narongroeknawin P, Assavatanabodee P, Chaiamnuay S. Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. J Clin Rheumatol. 2019;25:329-34.
16. Singh AK, Soni RK, Jearth V, et al. Clinical trial: immunogenicity of double-dose versus standard-dose of hepatitis B virus vaccine in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2026;63:483-93.
17. Tian Y, Hua W, Wu Y, et al. Immune response to hepatitis B virus vaccine among people living with HIV: a meta-analysis. Front Immunol. 2021;12:745541.

18. Kwon JY, Daoud ND, Hashash JG, Picco MF, Farraye FA. Efficacy of hepatitis B vaccination with a novel immunostimulatory sequence adjuvant (Heplisav-B) in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2023;29:254-9.

19. Etienne S, Vosbeck J, Bernsmeier C, Osthoff M. Prevention of hepatitis B reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy: a Case Series and Appraisal of Society Guidelines. J Gen Intern Med. 2023;38:490-501.

20. Guo X, Ji T, Xin S, Xu J, Yu Y. A case report of hepatitis B virus reactivation 19 months after cessation of chemotherapy with rituximab. Front Immunol. 2022;13:1083862.

21. Pereira SL, Duro R, Sarmento A. Late hepatitis B reactivation after treatment with rituximab. IDCases. 2022;27:e01393.

22. Asamoah EME, Asantewaa AA, Yartey SN, Nii-Trebi NI, Donkor ES. A systematic review and meta-analysis of hepatitis B virus drug resistance and escape mutations in low- and middle-income countries. Ther Adv Infect Dis. 2026;13:20499361261431606.

23. Siyahian A, Malik SU, Mushtaq A, et al. Prophylaxis for hepatitis B virus reactivation after allogeneic stem cell transplantation in the era of drug resistance and newer antivirals: a systematic review and meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24:1483-9.

24. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. Gastroenterology. 2003;125:1742-9.

25. Zhao Y, Guo J, Wang X, et al. Concurrent antiviral-immunochemotherapy strategy safely overcomes high hepatitis B viral load barrier in diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre cohort study. Br J Haematol. 2026;209:503-13.

26. Ditto MC, Parisi S, Varisco V, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection and risk of reactivation in rheumatic population undergoing biological therapy. Clin Exp Rheumatol. 2021;39:546-54.

27. Yang SY, Hu TH, Chou YP, et al. Long-term comparisons of the durability of 6 months versus 12 months antiviral therapy for hepatitis B after chemotherapy cessation. J Infect Public Health. 2023;16:1852-9.

28. Lan TY, Chang TW, Tseng TC, et al. Risk of rituximab-induced hepatitis B flare after antiviral discontinuation in rheumatic patients with chronic hepatitis B virus. Clin Exp Rheumatol. 2024;42:1830-7.

29. Zhu Y, Li H, Wang X, et al. Hepatitis B virus reactivation increased the risk of developing hepatic failure and mortality in cirrhosis with acute exacerbation. Front Microbiol. 2022;13:910549.

30. Smith BD, Yartel AK, Krauskopf K, et al. Hepatitis C virus antibody positivity and predictors among previously undiagnosed adult primary care outpatients: cross-sectional analysis of a multisite retrospective cohort study. Clin Infect Dis. 2015;60:1145-52.

31. Lens S, Baiges A, Alvarado-Tapias E, et al. Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. J Hepatol. 2020;73:1415-24.

32. Wang SJ, Huang CF, Chang TS, et al. Real-world efficacy and safety of universal 8-week glecaprevir/pibrentasvir in patients with chronic hepatitis C with early chronic kidney disease or pre-end-stage renal disease: insights from a nationwide hepatisis C virus registry in Taiwan. Kaohsiung J Med Sci. 2025;41:e12929.

33. Stella L, Cabibbo G, Celsa C, et al. Hepatitis C eradication improves oncologic and clinical outcomes in patients treated with atezolizumab plus bevacizumab. Liver Int. 2025;45:e70362.

34. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. Rheumatology (Oxford). 2011;50:1700-11.

35. Litwin AH, Tsui JI, Heo M, et al.; HERO Study Group. Hepatitis C virus reinfection among people who inject drugs: long-term follow-up of the HERO study. JAMA Netw Open. 2024;7:e2430024.

36. Bernhard J, Schwarz M, Balcar L, et al. Reflex testing for anti-HDV in HBsAg-positive patients offers high diagnostic yield in a large Central European tertiary care center. Sci Rep. 2024;14:25921.

37. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology. 2018;67:1560-99.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Original Article / Orijinal Araştırma

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.62681
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):273-279

Serum amyloid A and systemic immune-inflammation index for the evaluation of subclinical inflammation in attack-free familial Mediterranean fever: A real-life cohort study

Ataksız dönemdeki ailevi Akdeniz ateşi hastalarında subklinik enflamasyonun değerlendirilmesinde serum amiloid A ve sistemik immün-enflamasyon indeksi: Gerçek yaşam kohort çalışması

Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, Serdar Sezer, Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Müçteba Enes Yayla, Emine Uslu, Didem Şahin Eroğlu, Mehmet Levent Yüksel, Recep Yılmaz, Gülay Kınıklı, Aşkın Ateş, Tahsin Murat Turgay

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Türkiye

Abstract

Objective: Familial Mediterranean fever (FMF) is characterized by episodic inflammation, but inflammatory activity may continue between clinically apparent attacks and contribute to complications such as amyloidosis. We aimed to identify clinical and laboratory variables associated with serum amyloid A (SAA) concentrations during attack-free periods and to examine the relationship between SAA and the systemic immune-inflammation index (SII).

Methods: We retrospectively analyzed data from 710 patients with FMF followed at a tertiary rheumatology center between January 2016 and December 2020. Demographic, clinical, genetic, treatment, and laboratory data were evaluated. SII was calculated as platelet count × neutrophil/lymphocyte ratio. Correlation and multivariable regression analyses were used to examine factors associated with SAA concentrations.

Results: SAA levels showed significant positive correlations with disease duration, leukocyte and neutrophil counts, proteinuria, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate, fibrinogen levels, and SII (all $p<0.001$), while a negative correlation was observed with lymphocyte count. Higher SAA levels were detected in patients with amyloidosis and/or kidney disease and in those carrying the M694V mutation. In multivariable analysis, longer disease duration, higher CRP, and higher fibrinogen levels remained independently associated with SAA, whereas SII did not.

Conclusion: SAA remains a useful indicator of subclinical inflammatory activity in patients with FMF during attack-free periods. Although SII was positively correlated with SAA, it was not independently associated with

Özet

Amaç: Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), tekrarlayan enflamatuvar ataklarla karakterize bir hastalık olmakla birlikte, ataksız dönemlerde de subklinik enflamasyon persiste edebilmekte ve amiloidoz gibi uzun dönem komplikasyonlara katkıda bulunabilmektedir. Bu çalışmada, remisyondaki FMF hastalarında serum amiloid A (SAA) düzeyleri ile ilişkili klinik ve laboratuvar faktörlerin değerlendirilmesi ve SAA ile sistemik immün-enflamasyon indeksi (Sİİ) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu retrospektif gerçek yaşam kohort çalışmasına, Ocak 2016-Aralık 2020 tarihleri arasında üçüncü basamak bir romatoloji merkezinde takip edilen 710 FMF hastası dahil edilmiştir. Demografik özellikler, klinik bulgular, genetik mutasyonlar, tedavi verileri ve laboratuvar parametreleri analiz edilmiştir. Sistemik immün-enflamasyon indeksi, trombosit sayısı × nötrofil/lenfosit oranı formülü kullanılarak hesaplanmıştır. SAA düzeyleri ile bağımsız olarak ilişkili faktörleri belirlemek amacıyla korelasyon ve çok değişkenli regresyon analizleri yapılmıştır.

Bulgular: SAA düzeyleri; hastalık süresi, lökosit ve nötrofil sayısı, proteinüri, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen düzeyleri ve Sİİ ile anlamlı pozitif korelasyon göstermiştir (tüm $p<0,001$). Lenfosit sayısı ile ise negatif korelasyon saptanmıştır. Amiloidoz ve/veya renal tutulumu olan hastalarda ve M694V mutasyonunu taşıyanlarda SAA düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Çok değişkenli analizde; uzun hastalık süresi, yüksek CRP ve artmış fibrinojen düzeyleri yüksek SAA düzeylerinin bağımsız belirleyicileri olarak saptanırken, Sİİ düzeltme sonrası bağımsız ilişki göstermemiştir.

Correspondence / İletişim: Emine Gözde Aydemir Gülöksüz MD,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Türkiye
E-mail: gzd_aydemir@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-3619-476X
Received / Geliş Tarihi: 28.02.2026 **Accepted / Kabul Tarihi:** 02.11.2026 **Epub:** 03.11.2026 **Publication Date / Yayın Tarihi:** 19.11.2026

Cite this article as / Atıf: Aydemir Gülöksüz EG, Sezer S, Keleşoğlu Dinçer AB, et al. Serum amyloid A and systemic immune-inflammation index for the evaluation of subclinical inflammation in attack-free familial Mediterranean fever: a real-life cohort study. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):273-279

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society for Rheumatology.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

Abstract

SAA after multivariable adjustment. As a readily available and inexpensive index derived from routine blood tests, SII may provide complementary information; however, its clinical utility requires prospective validation.

Keywords: Familial Mediterranean fever, serum amyloid A, systemic immune-inflammation index

Özet

Sonuç: SAA, ataksız dönemdeki FMF hastalarında subklinik enflamatuvar aktivitenin değerlendirilmesinde yararlı bir gösterge olmaya devam etmektedir. Sİİ ile SAA arasında pozitif korelasyon saptanmakla birlikte, çok değişkenli analizde düzeltme yapıldıktan sonra Sİİ'nin SAA ile bağımsız bir ilişkisi gösterilememiştir. Rutin tam kan sayımı parametrelerinden kolaylıkla hesaplanabilen ve düşük maliyetli bir indeks olan Sİİ, tamamlayıcı bilgi sağlayabilir; ancak klinik kullanımının yararlılığının prospektif çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, serum amiloid A, serum immün-enflamasyon indeksi

Introduction

Familial Mediterranean fever (FMF) is a hereditary autoinflammatory disorder characterized by recurrent, self-limited inflammatory attacks involving serosal, articular, and cutaneous sites. During these episodes, systemic inflammation is commonly accompanied by neutrophilic leukocytosis and elevations in acute-phase reactants (APRs), including C-reactive protein (CRP), fibrinogen, serum amyloid A (SAA), and erythrocyte sedimentation rate (ESR). Although these markers are not specific to FMF, SAA may be particularly sensitive to inflammatory activity and has been proposed as a useful parameter for guiding colchicine treatment and reducing the risk of AA amyloidosis.[1] Importantly, inflammatory activity may not resolve completely between clinically apparent attacks. Persistent SAA elevation during these periods is clinically relevant because SAA is the hepatic precursor of AA amyloid fibrils, and sustained SAA elevation has been associated with the development of AA amyloidosis.[1]

Several scoring systems are available for assessing disease activity and cumulative damage in FMF[2-5], while efforts continue to identify laboratory markers that may complement clinical assessment.[6] Systemic immune-inflammation index (SII), which integrates peripheral neutrophil, lymphocyte, and platelet counts, represents one such readily obtainable inflammatory index. Its prognostic value has been investigated predominantly in malignancies[7-10], but associations with clinical outcomes have also been reported in several non-malignant disorders, including cardiovascular and cerebrovascular diseases, osteoporosis, infective endocarditis, and interstitial lung disease.[11-15] Evidence regarding the clinical relevance of SII in rheumatological diseases, however, remains relatively limited.[16-18]

Accordingly, this study sought to characterize FMF patients during attack-free periods and to determine the clinical and laboratory factors associated with SAA concentrations, with particular emphasis on the relationship between SAA and SII.

Materials and Methods

Study Design and Population

We reviewed the records of 710 adult patients with FMF who were followed at our center from January 2016 through December 2020. Patients were eligible if they were older than 18 years and met the Tel Hashomer diagnostic criteria. Those with an active infection at the time of evaluation or a history of solid or hematological malignancy were excluded.

Data Collection

Data extracted from the medical records included age, sex, age at diagnosis, genetic mutations, FMF-related treatments, comorbidities, and amyloidosis. Laboratory data included CRP, ESR, SAA, fibrinogen, complete blood count parameters, and proteinuria was assessed using the spot urine protein-to-creatinine ratio and/or 24-hour urinary protein excretion. Genetic data were available for 478 patients (67.32%); mutation results for the remaining patients were unavailable because of incomplete retrospective records.

Laboratory Measurements

Blood samples were obtained during routine outpatient visits while patients were clinically attack-free. The attack-free state was defined by the absence of symptoms consistent with an FMF attack and of clinical evidence of acute infection at the time of evaluation. SAA was measured by nephelometry in the hospital laboratory using 1 mL of serum (minimum volume, 0.5 mL), with a reference range of 0-10 mg/L.

Calculation of SII

SII was derived from complete blood count parameters and calculated as platelet count × neutrophil/lymphocyte ratio.

Ethical Approval

Ethical approval for the study was obtained from the Ankara University Human Research Ethics Committee (approval no: İ5-364-21, date: 25.06.2021). All study procedures were performed

in compliance with the principles of the 1964 Declaration of Helsinki and subsequent amendments.

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using IBM SPSS Statistics version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Distributional characteristics of continuous variables were examined visually using histograms and Q-Q plots. Normally distributed continuous data are reported as mean ± standard deviation, whereas variables with non-normal distributions are summarized as median and interquartile range (Q1-Q3). Categorical data are presented as numbers and percentages.

Associations between SAA concentrations and continuous variables were examined using Spearman's rank correlation analysis, while between-group differences in SAA were assessed with the Mann-Whitney U test. Stepwise multiple linear regression was used to examine variables independently associated with SAA. Because of its skewed distribution, SAA was natural-log transformed before regression analysis. Variables significant in univariate analyses were considered for inclusion in the multivariable model. A two-sided p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

The study included 710 patients with FMF (461 women and 249 men), with a mean age of 41.87±12.70 years and a mean age at diagnosis of 25.73±13.46 years. Amyloidosis and/or kidney disease was present in 29 patients (4.08%), while 48 (6.76%) had a concomitant rheumatological disease. Genetic data were available for 478 patients (67.32%), and M694V was the most frequently identified mutation. Treatment data were available for 685 patients (96.48%). Median SAA was 3.8 (interquartile range, 1.5-10.8) (Table 1).

SAA concentrations correlated positively with disease duration (r=0.138; p<0.001), leukocyte count (r=0.200; p<0.001), neutrophil count (r=0.273; p<0.001), SII (r=0.288; p<0.001), proteinuria (r=0.219; p<0.001), CRP (r=0.918; p<0.001), ESR (r=0.411; p<0.001), and fibrinogen (r=0.526; p<0.001). Conversely, an inverse correlation was observed between SAA and lymphocyte count (r=-0.122; p=0.001). SAA was not significantly correlated with patient age, age at diagnosis, or platelet count (Table 2).

Receiver operating characteristic (ROC) analysis evaluated the ability of SII to discriminate patients with elevated SAA (≥5 mg/L), which was used as an indicator of subclinical inflammation. The area under the curve was 0.672 [95% confidence interval (CI): 0.632-0.713; p<0.001], indicating modest discrimination. The Youden index identified an SII threshold of 575, with 55.1% sensitivity, 70.8% specificity, and a positive likelihood ratio of 1.89 (Figure 1).

Patients with amyloidosis and/or kidney disease had significantly higher SAA concentrations (p=0.007). Similarly, SAA was higher among patients carrying the M694V mutation (p=0.001). In contrast, the presence of E148Q and other exon 2 mutations was associated with lower SAA concentrations compared with their respective counterparts (p=0.001 and p<0.001, respectively).

Table 1. Descriptive statistics for variables	
Female	461 (64.93%)
Male	249 (35.07%)
Patient age, years	41.87±12.70
Age at diagnosis, years	25.73±13.46
Disease duration, years	14 (9-21)
Amyloidosis/kidney disease	29 (4.08%)
Diabetes mellitus	20 (2.82%)
Hypertension	21 (2.96%)
Genetic mutation data	
Available	478 (67.32%)
M694V heterozygous	119 (16.76%)
M694V homozygous	129 (18.17%)
M694V/E148Q	9 (1.27%)
M694V/M680I	32 (4.51%)
M694V/V726A	17 (2.39%)
M680I heterozygous	18 (2.54%)
M680I homozygous	9 (1.27%)
M680I/E148Q	2 (0.28%)
M680I/V726A	17 (2.39%)
M694I/E148Q	1 (0.14%)
V726A heterozygous	15 (2.11%)
V726A homozygous	12 (1.69%)
Others	98 (13.79%)
Not available	232 (32.68%)
Therapy	**685 (96.48%)**
Colchicine	681 (95.92%)
Anakinra	33 (4.65%)
Canakinumab	24 (3.38%)
Other	16 (2.25%)
Serum amyloid A	3.8 (1.5-10.8)
Leukocyte ($x10^3$)	7.19±1.90
Neutrophil ($x10^3$)	4.26±1.59
Lymphocyte ($x10^3$)	2.20±0.69
Platelet ($x10^3$)	276.53±72.09
SII ($x10^3$)	497.83 (362.82-687.51)
Proteinuria	72 (57-105)
CRP	2.5 (1.0-6.4)
Sedimentation	8 (5-13)
Fibrinogen	3.14±0.87
CRP: C-reactive protein, SII: Systemic immune-inflammation index	

In the multiple linear regression model, longer disease duration (β=0.008; 95% CI: 0.000-0.016; p=0.045), higher CRP (β=0.152; 95% CI: 0.137-0.167; p<0.001), and higher fibrinogen levels (β=0.257; 95% CI: 0.164-0.350; p<0.001) remained independently associated with increased SAA concentrations (Table 3). No independent association with SAA was identified for sex (p=0.188), amyloidosis and/or kidney disease (p=0.952), M694V (p=0.141), E148Q (p=0.263), other exon 2 mutations (p=0.123), anakinra treatment (p=0.094), leukocyte count (p=0.056), neutrophil count (p=0.094), lymphocyte count (p=0.181), SII (p=0.102), proteinuria (p=0.639), or ESR (p=0.180).

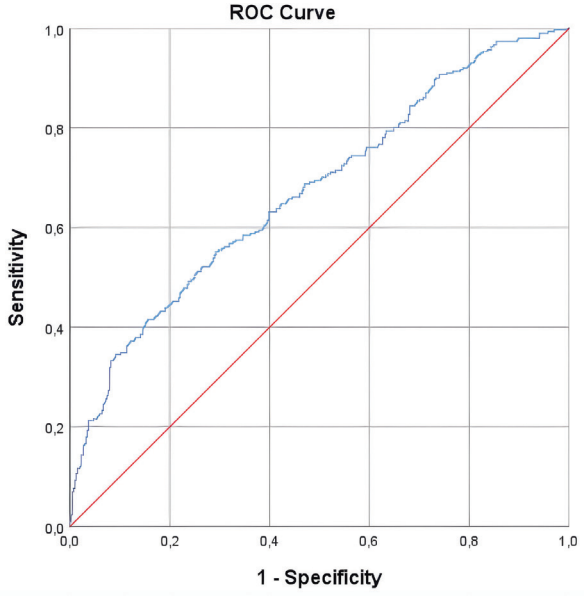


Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curve evaluating the discriminatory performance of the systemic immune-inflammation index for elevated serum amyloid A (≥5 mg/L). The AUC was 0.672 (95% CI: 0.632-0.713; p<0.001)
AUC: Area under the curve, CI: Confidence interval

Table 2. Relationships between serum amyloid A and quantitative variables

	r	p
Patient age, years	0.042	0.260
Age at diagnosis, years	-0.070	0.062
Disease duration, years	0.138	**<0.001**
Leukocyte (x10^3)	0.200	**<0.001**
Neutrophil (x10^3)	0.273	**<0.001**
Lymphocyte (x10^3)	-0.122	**0.001**
Platelet (x10^3)	0.070	0.063
SII (x10^3)	0.288	**<0.001**
Proteinuria	0.219	**<0.001**
CRP	0.918	**<0.001**
Sedimentation	0.411	**<0.001**
Fibrinogen	0.526	**<0.001**

CRP: C-reactive protein, SII: Systemic immune-inflammation index

Discussion

Subclinical inflammatory activity may persist in patients with FMF even during clinically attack-free periods and may contribute to long-term complications such as amyloidosis. Reliable detection of this ongoing inflammatory burden is therefore important for long-term disease management. In the present study, we evaluated factors associated with SAA during attack-free periods, with particular emphasis on its relationship with SII. SAA was associated with disease duration, conventional inflammatory markers, leukocyte parameters, and proteinuria. Higher SAA levels were observed in patients with amyloidosis and in M694V carriers, whereas lower levels were found in patients with E148Q and other exon 2 mutations. Although SII correlated positively with SAA, this association did not remain significant in the multivariable analysis.

The biological characteristics of SAA support its value as a sensitive marker of inflammatory activity. Circulating SAA levels are normally very low in healthy individuals but may increase by up to 1000-fold within 24-48 hours after the onset of an acute-phase response.[19] This rapid increase is largely driven by inflammatory stimuli that promote *de novo* hepatic synthesis[20,21], with concentrations declining promptly as the inflammatory response resolves. Beyond reflecting acute-phase activity, SAA may also participate in the inflammatory process by promoting complement activation and pro-inflammatory cytokine responses.[22-24] It can enhance the expression of interleukin-6 (IL-6) and pro-IL-1β, while some SAA1-mediated effects involve signaling through TLR2 and TLR4.[19,25] SAA may also contribute to autoinflammatory pathways through direct activation of the NLRP3 inflammasome and subsequent caspase-1 activation.[23]

Clinical evidence further supports the value of SAA as a marker of inflammatory activity. A meta-analysis showed that SAA concentrations were higher in patients with rheumatological diseases than in healthy controls and were also higher during active disease than during remission.[26] In FMF, SAA increases together with other APRs during attacks. Its potential value in detecting residual inflammation has also been reported in other inflammatory conditions; for example, SAA has been proposed as an additional monitoring marker in patients with clinically quiescent inflammatory bowel disease, particularly when CRP concentrations are low.[27] In FMF, periodic assessment of SAA may be particularly relevant because it has been reported to be more sensitive than CRP and ESR for detecting residual inflammation during attack-free periods.[28]

Our findings are consistent with the potential role of SAA in identifying ongoing inflammation during clinically quiescent periods. SAA correlated positively with disease duration, leukocyte and neutrophil counts, proteinuria, CRP, ESR, and fibrinogen, whereas an inverse correlation was observed with

Table 3. Independent factors associated with serum amyloid A levels: multiple linear regression analysis						
	Unstandardized coefficient (B)	Standard error	Standardized coefficient (β)	p-value	95% CI for B	
(Constant)	-0.279	0.148		0.060	-0.570	0.012
Disease duration, years	0.008	0.004	0.058	0.045	0.000	0.016
CRP	0.152	0.008	0.650	<0.001	0.137	0.167
Fibrinogen	0.257	0.047	0.178	<0.001	0.164	0.350
CI: Confidence interval, CRP: C-reactive protein						

lymphocyte count. Mutation status was also associated with SAA levels: patients carrying M694V had higher levels than non-carriers, while E148Q and other exon 2 mutations were associated with lower levels. These findings suggest that variation in SAA during attack-free periods may reflect not only the current inflammatory burden but also differences associated with the underlying mutation profile.

Laboratory-derived inflammatory indices have gained increasing attention as practical tools for assessing systemic inflammatory activity.[29] Although much of the available evidence concerns autoimmune diseases, SII has also been reported to be elevated in adult-onset Still's disease, an autoinflammatory disorder.[16] As SII is derived solely from routine complete blood count parameters, it offers a simple and inexpensive measure that can be readily obtained in clinical practice. In our cohort, SII correlated positively with SAA during attack-free periods. This association is biologically plausible given the contribution of its cellular components to inflammatory responses: SAA correlated positively with neutrophil counts and negatively with lymphocyte counts, while neutrophils are key early participants in the inflammatory response.

Beyond their established roles in thrombosis and hemostasis, platelets also participate in inflammatory and immune responses.[30] These functions are mediated partly through interactions with innate immune cells, including neutrophils, monocytes, and macrophages. Platelet-expressed TLRs contribute to thromboinflammatory signaling[30,31], while TLR2 and TLR4 have also been implicated in the pathogenesis of FMF.[32-34] These mechanisms provide a biological basis for the contribution of platelet count to SII.

Platelet-neutrophil interactions represent another important link between hemostatic and inflammatory pathways and contribute to the regulation of immune responses.[35] Their reciprocal activation under both physiological and pathological conditions may sustain thromboinflammatory responses, creating a self-amplifying cycle.[36] Platelet activation is also associated with the release of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-α, IL-1β, IL-6, and IL-8.[37] Among these mediators, IL-1β is particularly relevant to FMF because of its central role in autoinflammatory pathways. Taken together, these mechanisms provide a biological rationale for investigating SII as a marker reflecting inflammatory activity in FMF.

Despite its positive correlation with SAA, SII did not remain independently associated with SAA in the multivariable analysis. The very strong correlation between SAA and CRP may have introduced multicollinearity into the regression model, reflecting the substantial overlap between these inflammatory markers. This may have attenuated the independent contribution of SII and should be considered when interpreting the regression findings. Further studies are needed to clarify the relationship of SAA and SII with clinical characteristics, including mutation status, during attack-free periods.

Study Limitations

Several limitations should be considered when interpreting our findings. The retrospective, single-center design may restrict their generalizability, while the cross-sectional assessment of SAA and SII during attack-free periods precluded evaluation of their longitudinal relationship with clinical outcomes. In addition, the absence of a control group limits conclusions regarding the specificity of these markers for FMF-related inflammation, as both may be influenced by other inflammatory conditions. Residual confounding related to the retrospective design also cannot be excluded.

The SII cut-off identified by ROC analysis should be interpreted cautiously, as the cross-sectional design does not allow a definitive threshold for clinical use to be established. Incomplete genetic and treatment data may also have introduced selection bias and affected the subgroup analyses and regression modeling. In addition, the attack-free state was determined clinically without a standardized interval from the preceding attack or a requirement for complete normalization of APRs, which may have influenced the assessment of subclinical inflammation. Prospective studies with well-defined clinical outcomes are therefore needed to validate clinically meaningful cut-off values for SII and SAA. Despite these limitations, the large sample size and comprehensive assessment of clinical, laboratory, and genetic characteristics represent important strengths of the study.

From a clinical perspective, our findings support the potential utility of SAA for identifying subclinical inflammatory

activity during attack-free periods. SII, as a readily available and inexpensive index derived from routine laboratory parameters, may provide complementary information. However, the SII cut-off identified in this study should be interpreted cautiously and should not be directly applied to clinical decision-making without prospective validation. Prospective studies are needed to establish clinically relevant cut-off values and determine the optimal frequency of SAA and SII assessment in routine FMF follow-up.

Conclusion

In conclusion, SAA remains a useful marker of subclinical inflammatory activity during attack-free periods in FMF. Although SII was positively correlated with SAA, it was not independently associated with SAA in the multivariable analysis, suggesting that its potential role may be complementary rather than independent. As a readily available and inexpensive index derived from routine laboratory parameters, SII may provide additional information alongside established inflammatory markers; however, its clinical utility requires further prospective validation.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval for the study was obtained from the Ankara University Human Research Ethics Committee (approval no: İ5-364-21, date: 25.06.2021).

Informed Consent: Because the study was designed retrospectively no written informed consent form was obtained from the patients.

Footnotes

Authorship Contributions

Concept: E.G.A.G., D.Ş.E., Design: E.G.A.G., S.S., A.B.K.D., D.Ş.E., M.L.Y., G.K., A.A., T.M.T., Data Collection and Analysis: E.G.A.G., S.S., A.B.K.D., M.E.Y., E.U., R.Y., Analysis or Interpretation: E.G.A.G., A.B.K.D., D.Ş.E., G.K., A.A., T.M.T., Literature Search: E.G.A.G., S.S., E.U., R.Y., Writing: E.G.A.G., M.L.Y., G.K., T.M.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial disclosures.

References

1. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. Rheumatology (Oxford). 2006;45:746-50.
2. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes P, et al.; FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Research in pediatric rheumatology (FAVOR). Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). Ann Rheum Dis. 2016;75:1051-6.
3. Piram M, Frenkel J, Gattorno M, et al.; EUROFEVER and EUROTRAPS networks. A preliminary score for the assessment of disease activity in hereditary recurrent fevers: results from the AIDAI (Auto-Inflammatory Diseases Activity Index) Consensus Conference. Ann Rheum Dis. 2011;70:309-14.
4. Piram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, et al.; EUROFEVER, EUROTRAPS and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) networks. Validation of the auto-inflammatory diseases activity index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. Ann Rheum Dis. 2014;73:2168-73.
5. Ter Haar NM, Annink KV, Al-Mayouf SM, et al. Development of the autoinflammatory disease damage index (ADDI). Ann Rheum Dis. 2017;76:821-30.
6. Van Gorp H, Huang L, Saavedra P, et al. Blood-based test for diagnosis and functional subtyping of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2020;79:960-8.
7. Yang R, Chang Q, Meng X, Gao N, Wang W. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in cancer: a meta-analysis. J Cancer. 2018;9:3295-302.
8. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res. 2014;20:6212-22.
9. Huang Y, Gao Y, Wu Y, Lin H. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with urologic cancers: a meta-analysis. Cancer Cell Int. 2020;20:499.
10. Ji Y, Wang H. Prognostic prediction of systemic immune-inflammation index for patients with gynecological and breast cancers: a meta-analysis. World J Surg Oncol. 2020;18:197.
11. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest. 2020;50:e13230.
12. Trifan G, Testai FD. Systemic Immune-Inflammation (SII) index predicts poor outcome after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29:105057.
13. Fang H, Zhang H, Wang Z, Zhou Z, Li Y, Lu L. Systemic immune-inflammation index acts as a novel diagnostic biomarker for postmenopausal osteoporosis and could predict the risk of osteoporotic fracture. J Clin Lab Anal. 2020;34:e23016.
14. Agus HZ, Kahraman S, Arslan C, et al. Systemic immune-inflammation index predicts mortality in infective endocarditis. J Saudi Heart Assoc. 2020;32:58-64.
15. Ruta VM, Man AM, Alexescu TG, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index-biomarkers in interstitial lung disease. Medicina (Kaunas). 2020;56:381.
16. Kim JW, Jung JY, Suh CH, Kim HA. Systemic immune-inflammation index combined with ferritin can serve as a reliable assessment score for adult-onset Still's disease. Clin Rheumatol. 2021;40:661-8.
17. Kim Y, Choi H, Jung SM, Song JJ, Park YB, Lee SW. Systemic immune-inflammation index could estimate the cross-sectional high activity and the poor outcomes in immunosuppressive drug-naïve patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Nephrology (Carlton). 2019;24:711-7.
18. Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. J Clin Lab Anal. 2021;35:e23964.
19. Sack GH Jr. Serum amyloid A - a review. Mol Med. 2018;24:46.
20. Morrow JF, Stearman RS, Peltzman CG, Potter DA. Induction of hepatic

synthesis of serum amyloid A protein and actin. Proc Natl Acad Sci U S A. 1981;78:4718-22.

21. Uhlar CM, Whitehead AS. The kinetics and magnitude of the synergistic activation of the serum amyloid A promoter by IL-1 beta and IL-6 is determined by the order of cytokine addition. Scand J Immunol. 1999;49:399-404.

22. Yuste J, Botto M, Bottoms SE, Brown JS. Serum amyloid P aids complement-mediated immunity to Streptococcus pneumoniae. PLoS Pathog. 2007;3:1208-19.

23. Ather JL, Ckless K, Martin R, et al. Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome and promotes Th17 allergic asthma in mice. J Immunol. 2011;187:64-73.

24. De Buck M, Gouwy M, Wang JM, et al. The cytokine-serum amyloid A-chemokine network. Cytokine Growth Factor Rev. 2016;30:55-69.

25. Li W, Wang W, Zuo R, et al. Induction of pro-inflammatory genes by serum amyloid A1 in human amnion fibroblasts. Sci Rep. 2017;7:693.

26. Zinellu A, Mangoni AA. The potential role of serum amyloid A as biomarker of rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Med. 2024;24:141.

27. Stute M, Kreysing M, Zorn M, Michl P, Gauss A. Serum amyloid A as a potential biomarker in ınflammatory bowel diseases, especially in patients with low c-reactive protein. Int J Mol Sci. 2024;25:1177.

28. Çakan M, Karadağ ŞG, Tanatar A, Sönmez HE, Ayaz NA. The value of serum amyloid A levels in familial Mediterranean fever to identify occult inflammation during asymptomatic periods. J Clin Rheumatol. 2021;27:1-4.

29. Yang Z, Zhang Z, Lin F, et al. Comparisons of neutrophil-, monocyte-, eosinophil-, and basophil- lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. APMIS. 2017;125:863-71.

30. Mandel J, Casari M, Stepanyan M, Martyanov A, Deppermann C. Beyond hemostasis: platelet ınnate immune interactions and thromboinflammation. Int J Mol Sci. 2022;23:3868.

31. Aslam R, Speck ER, Kim M, et al. Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor-alpha production in vivo. Blood. 2006;107:637-41.

32. Ozen S, Berdeli A, Türel B, et al. Arg753Gln TLR-2 polymorphism in familial mediterranean fever: linking the environment to the phenotype in a monogenic inflammatory disease. J Rheumatol. 2006;33:2498-500.

33. Karakose MZ, Yapali S, Salman E, Aksu K, Karakose S, Akarca US. TLR2 and TLR4 gene expression levels and associated factors during acute attack and attack-free periods in familial Mediterranean fever. Clin Rheumatol. 2015;34:785-90.

34. Soylu A, Ateş H, Cingöz S, et al. TLR polymorphisms in FMF: association of TLR-2 (Arg753Gln) and TLR-4 (Asp299Gly, Thre399Ile) polymorphisms and myeloid cell TLR-2 and TLR-4 expression with the development of secondary amyloidosis in FMF. Inflammation. 2011;34:379-87.

35. Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation. Nat Rev Cardiol. 2020;17:327-40.

36. Caillon A, Trimaille A, Favre J, Jesel L, Morel O, Kauffenstein G. Role of neutrophils, platelets, and extracellular vesicles and their interactions in COVID-19-associated thrombopathy. J Thromb Haemost. 2022;20:17-31.

37. Kaplanski G, Farnarier C, Kaplanski S, et al. Interleukin-1 induces interleukin-8 secretion from endothelial cells by a juxtacrine mechanism. Blood. 1994;84:4242-8.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Original Article / Orijinal Araştırma

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.87004
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):280-285

Prevalence and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study

Romatoid artrit hastalarında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun sıklığı ve ilişkili faktörler: Kesitsel bir çalışma

Cansu Akleylek[1], Mehtap Üçer[2], Betül Cengiz Elçioğlu[3], Şükrü Taylan Şahin[3], Neslihan Yılmaz[1]

[1]Demiroğlu Bilim University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, İstanbul, Türkiye
[2]Demiroğlu Bilim University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, İstanbul, Türkiye
[3]Demiroğlu Bilim University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, İstanbul, Türkiye

Abstract

Objective: Rheumatoid arthritis (RA) confers an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality compared with the general population. Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) may represent an early manifestation of cardiac involvement. This study aimed to determine the frequency of LVDD in patients with RA and to identify factors associated with LVDD.

Methods: In this cross-sectional study, 83 patients with RA were included. The control group consisted of 41 patients with spondyloarthritis (SpA) and 39 healthy volunteers. LVDD was assessed using transthoracic echocardiography.

Results: Among the 83 patients with RA included in the study, the mean age was 47.7±12.3 years, and the median disease duration was 69 months (interquartile range: 42-144). There were no significant differences among the RA, SpA, and healthy control groups regarding age, hypertension, dyslipidemia, or obesity (all p>0.05). Echocardiographic assessment revealed LVDD in 32.5% (n=27) of patients with RA, 21.9% (n=9) of patients with SpA, and 23.1% (n=9) of healthy controls, with no statistically significant difference among the groups (p>0.05). In the RA cohort, multivariate logistic regression analysis showed that increasing age (p<0.01) and history of smoking (p=0.04) were independently associated with LVDD.

Conclusion: In this study, older age and a history of smoking were independently associated with LVDD among patients with RA. Although the frequency of LVDD was numerically higher in the RA group compared with patients with SpA and healthy controls, this difference did not reach statistical significance. Given the relatively modest sample size, larger prospective studies are warranted to better elucidate the relationship between RA and subclinical diastolic dysfunction.

Keywords: Diastolic dysfunction, echocardiography, rheumatoid arthritis

Özet

Amaç: Romatoid artrit (RA) hastalarında, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin genel popülasyona göre arttığı bilinmektedir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (LVDD) ise kardiyak tutulumun erken bir bulgusu olarak görülebilmektedir. Çalışmamızın amacı RA hastalarında LVDD sıklığını ve buna etki eden faktörleri ortaya koymaktır.

Yöntem: Kesitsel olarak dizayn edilen çalışmaya, RA tanısı almış 83 hasta, kontrol grubu olarak ise spondiloartrit (SpA) tanısı alan 41 hasta ve 39 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. LVDD, transtorasik ekokardiyografik ölçümler ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 83 RA hastasının yaş ortalaması 47,7±12,3 yıl, hastalık süresi 69 (çeyrekler arası açıklık: 42-144) ay idi. Gruplar arasında yaş, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite varlığı açısından fark saptanmadı (p>0,05). Ekokardiyografik değerlendirmede LVDD; RA hastalarında %32,5 (n=27), SpA ve sağlıklı kontrol gruplarında ise %21,9 (n=9) ve %23,1 (n=9) oranında saptandı (p>0,05). RA hastalarında diyastolik disfonksiyon varlığını etkileyen değişkenlerin analizinde; ileri yaş (p<0,01) ve sigara kullanımının (p=0,04) LVDD ile bağımsız olarak ilişkili olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda RA hastalarında ileri yaş ve sigara kullanımı öyküsünün LVDD ile bağımsız ilişkili olduğu saptanmıştı. Öte yandan RA hastalarının SpA ve sağlıklı kontrol gruplarından, istatistiksel anlamlılık görülmemekle birlikte, daha yüksek LVDD oranlarına sahip olduğu saptanmıştır. Ancak çalışmamızdaki sınırlı hasta sayısı göz önüne alındığında, RA ile subklinik diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkinin daha iyi aydınlatılabilmesi için daha geniş ölçekli, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyastolik disfonksiyon, ekokardiyografi, romatoid artrit

Correspondence / İletişim: Cansu Akleylek MD,
Demiroğlu Bilim University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, İstanbul, Türkiye
E-mail: cansuakleylek@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-4703-6903
Received / Geliş Tarihi: 11.03.2026 **Accepted / Kabul Tarihi:** 06.11.2026 **Epub:** 10.11.2026 **Publication Date / Yayın Tarihi:** 19.11.2026

Cite this article as / Atıf: Akleylek C, Üçer M, Cengiz Elçioğlu B, Şahin ŞT, Yılmaz N. Prevalence and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):280-285

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society for Rheumatology.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disease that primarily affects the joints but may also involve multiple extra-articular organs. Accumulating evidence indicates that patients with RA face a markedly elevated risk of cardiovascular morbidity and premature mortality compared with the general population. This excess cardiovascular burden cannot be fully explained by traditional risk factors alone and is increasingly attributed to persistent systemic inflammation, endothelial dysfunction, microvascular impairment, and immune-mediated myocardial remodeling.[1-4]

Left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) represents an early manifestation of myocardial involvement and may precede the development of clinically overt heart failure. In the general population, LVDD is independently associated with an increased risk of heart failure and adverse cardiovascular outcomes.[5,6] In patients with RA, several echocardiographic (ECHO) studies have demonstrated subclinical diastolic abnormalities even in the absence of clinically apparent cardiovascular disease.[7,8] Nevertheless, the reported prevalence of LVDD in RA varies substantially across studies, likely reflecting heterogeneity in study populations, disease duration, inflammatory burden, and ECHO criteria. Moreover, the relationship between RA-related disease characteristics and diastolic dysfunction remains incompletely defined.

Early identification of LVDD in asymptomatic patients with inflammatory arthritis may be clinically relevant, as myocardial involvement at this stage may be amenable to modification through control of systemic inflammation and optimization of cardiovascular risk management. Furthermore, understanding the determinants of LVDD within the RA population may facilitate risk stratification and enable targeted cardiovascular surveillance strategies.

Accordingly, this cross-sectional study aimed to determine the frequency of LVDD in patients with RA and compare it with that in patients with another chronic inflammatory condition, spondyloarthritis (SpA), as well as in healthy controls. We performed a multivariable analysis to identify independent factors associated with LVDD in the RA population.

Materials and Methods

Study Design and Population

This cross-sectional study was conducted at the rheumatology outpatient clinic of our institution over a one-year period. A total of 146 consecutive patients with RA fulfilling the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria, and 52 consecutive patients with SpA meeting the 2009 Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria, were initially screened for eligibility.[9,10] In addition, age- and sex-matched healthy individuals without a history of inflammatory rheumatic or cardiovascular disease were recruited from hospital staff and the general community.

Exclusion criteria were advanced age (≥70 years), severe obesity (body mass index ≥35 kg/m^2), diabetes mellitus (DM), coronary artery disease (CAD), cerebrovascular disease, uncontrolled hypertension, and clinically significant valvular heart disease. Following application of these criteria, 31 RA patients were excluded for type 2 DM, 11 for CAD, 1 for cerebrovascular disease, and 20 for advanced age. Among SpA patients, 8 were excluded due to type 2 DM, 2 due to CAD, and 1 due to advanced age. After these exclusions, 83 patients with RA and 41 patients with SpA (27 ankylosing spondylitis, 12 psoriatic arthritis, 2 inflammatory bowel disease-associated arthritis) remained eligible and were included in the final analysis, along with 39 healthy controls.

Ethical approval was obtained from the İstanbul Bilim University Clinical Research Ethics Committee (approval number: 19.01.2016/44-319, date: 21.01.2016). The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent.

ECHO Assessment

Transthoracic echocardiography was performed on all participants in the left lateral decubitus position using a General Electric Vivid S6 system, equipped with a 2.5-4 MHz transducer. Simultaneous electrocardiographic monitoring was performed throughout to ensure cardiac rhythm tracking. Standard two-dimensional images were obtained from the parasternal long- and short-axis views and the apical two- and four-chamber views. An experienced cardiologist blinded to the clinical diagnosis performed the examinations, and standard two-dimensional, M-mode, pulsed-wave Doppler, and tissue Doppler imaging techniques were applied in accordance with current ECHO guideline recommendations.

LVDD was assessed using a multiparametric ECHO approach based on the transmitral inflow and tissue Doppler measurements available at the time of the study. The assessment included early (E) and late (A) transmitral flow velocities, E/A ratio, E-wave deceleration time (DT), early diastolic mitral annular velocity (E′), E/E′ ratio, and isovolumic relaxation time (IVRT). Reduced E′ velocity (≤6.5 cm/s), E/A ratio <0.8, DT >200 ms, and IVRT >100 ms were considered ECHO findings consistent with impaired relaxation. The presence of LVDD was determined by the evaluating cardiologists' integrated interpretation of these ECHO parameters rather than by a single parameter or a prespecified number of abnormal parameters. Left atrial volume index and left atrial reservoir strain were not available because data collection preceded the publication of the 2025 American Society of Echocardiography (ASE) recommendations; therefore,

the contemporary 2025 ASE multiparametric algorithm was not applied retrospectively.[11]

Statistical Analysis

Statistical analyses were conducted using IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Continuous variables were summarized as mean ± standard deviation or median [interquartile range (IQR)], whereas categorical variables were presented as counts and percentages. Normally distributed continuous variables were analyzed using the Independent Samples t-test or One-Way analysis of variance, while non-normally distributed variables were evaluated with the Mann-Whitney U and the Kruskal-Wallis tests. When the Kruskal-Wallis test indicated significant differences, pairwise comparisons were conducted using the Mann-Whitney U test with Bonferroni correction. Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. Factors associated with the presence of LVDD in RA patients were analyzed using multivariable logistic regression. Variables that were clinically relevant or that had a p-value <0.05 in the univariable analysis were selected for inclusion in the multivariable logistic regression model. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated, and a two-sided p-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Demographic and Clinical Characteristics

A total of 83 patients with RA, 41 patients with SpA, and 39 healthy controls were included in the final analysis. The mean age of the RA group was 47.7±12.3 years, and the median disease duration in RA patients was 69 months (IQR: 42-144). There were no statistically significant differences among the three groups with respect to age, sex distribution, or the prevalence of hypertension, dyslipidemia, and obesity (p>0.05). As expected, C-reactive protein (CRP) levels were significantly higher in both RA and SpA groups than in healthy controls (p=0.001 and p=0.008, respectively), and no significant difference was observed between the two disease groups (p=0.79). The demographic and clinical characteristics of the study groups are summarized in Table 1.

Within the RA cohort, 67.4% were seropositive, 21 patients (25.3%) were receiving biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), and the mean Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) score was 3.36±1.2. In the SpA group, 41.4% of patients were receiving bDMARDs, and the mean Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index score was 2.75±2.04.

ECHO Findings

Transmitral inflow and tissue Doppler parameters were assessed in all participants, revealing similar diastolic function profiles across the three groups. No statistically significant differences were observed among the RA, SpA, and healthy control groups with respect to E wave, A wave, E/A ratio, E′ velocity, E/E′ ratio, IVRT, and DT (p>0.05) (Table 2). LVDD was observed in 27 patients with RA (32.5%), 9 patients with SpA (21.9%), and 9 healthy controls (23.1%). The prevalence of LVDD did not differ significantly among the three groups (p>0.05).

Factors Associated with LVDD in RA Patients

Logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of LVDD in RA patients. Older age (p<0.01) and ever smoking (p=0.04) were associated with LVDD, whereas obesity, hypertension, dyslipidemia, disease duration, DAS28 score, CRP level, seropositivity, and bDMARD use were not significantly associated with LVDD in the univariable analysis. Based on clinical relevance, dyslipidemia, disease duration, and DAS28 score were included in the multivariable model. In the multivariable analysis, increasing age [OR: 1.11 (95% CI: 1.05-

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups

	RA (n=83)	SpA (n=41)	HC (n=39)	p
Gender, female/male	68/15	30/11	34/5	0.26
Age, years (mean ± SD)	47.7±12.3	45.5±10.4	46.3±7	0.53
Disease duration, months [median (IQR)]	69 (42-144)	64 (36-123)		
BMI, kg/m² (mean ± SD)	25.9±4.03	27.3±4.29	26.4±3.69	0.2
Obesity, n (%)	15 (18.07)	13 (31.7)	8 (20.5)	0.21
Hypertension, n (%)	25 (30.1)	10 (24.3)	5 (12.8)	0.11
Antihypertensive therapy, n (%)	18 (21.6)	7 (17)	4 (10.2)	0.3
Dyslipidemia, n (%)	10 (12.04)	5 (12.19)	1 (2.5)	0.21
Lipid-lowering treatment, n (%)	7 (8.4)	4 (9.7)	1 (2.5)	0.4
Smoking (ever), n (%)	33 (39.7)	22 (53.6)	14 (35.8)	0.21
C-reactive protein (mg/dL) [median (IQR)]	0.33 (0.14-0.69)	0.34 (0.1-0.83)	0.13 (0.07-0.28)	**0.003***

BMI: Body mass index, HC: Healthy controls, RA: Rheumatoid arthritis, SpA: Spondyloarthritis
*Post-hoc analysis p=0.003 Kruskal-Wallis test (RA vs. SpA p=0.79, RA vs. HC p=0.001, SpA vs. HC p=0.008, Mann-Whitney U test)

1.18), p<0.01] and a history of smoking [OR: 3.08 (95% CI: 1.01-9.33), p=0.04] emerged as independent predictors of LVDD, whereas dyslipidemia, disease duration, and DAS28 score were not independently associated with LVDD (Table 3).

Discussion

Cardiovascular involvement in RA is well recognized, and several ECHO studies have reported subclinical diastolic abnormalities even in patients without overt cardiovascular disease. The reported prevalence of LVDD in RA varies widely in the literature, ranging from approximately 26% to 75%, likely reflecting heterogeneity in study populations, as well as differences in ECHO techniques or in the criteria used to define diastolic dysfunction.[7,8,12-16] Consistent with this variability, previous studies have yielded conflicting results regarding whether diastolic dysfunction is significantly increased in RA patients compared with healthy controls.[7,8,15,17] Given this wide range and the lack of consistent data, we designed the present study to evaluate the frequency of LVDD in our RA cohort, where it was detected in 32.5% of patients. Although this frequency falls within the previously reported range, it was numerically higher than in the SpA (21.9%) and healthy control (23.1%) groups; the difference did not reach statistical significance.

Several factors are known to influence myocardial dysfunction, including increased systemic inflammation. Some studies have reported associations between higher disease activity[14,18] and longer disease duration[7,17,19] with diastolic dysfunction. Targońska-Stępniak et al.[7] reported that the prevalence of diastolic dysfunction in RA patients with sustained low disease activity was comparable to that of healthy controls. In our cohort, disease activity in the RA group was predominantly low- to- moderate (mean DAS28=3.36). Therefore, the relatively well-controlled inflammatory status of our patients may have attenuated potential differences in LVDD between the study groups, consistent with the observed absence of significant differences in LVDD and other ECHO parameters in our study.

In our study, despite excluding major cardiovascular risk factors including advanced age, severe obesity, DM, established cardiovascular disease, and uncontrolled hypertension, LVDD was still detected in nearly one-third of RA patients. This finding is clinically relevant given the well-recognized association between diastolic dysfunction and unfavorable cardiovascular outcomes. Early detection of LVDD is therefore important for identifying and managing modifiable cardiovascular risk factors and for initiating timely therapeutic interventions.

Table 2. Echocardiographic parameters of patients with RA, SpA and healthy controls

	RA (n=83)	SpA (n=41)	HC (n=39)	p
E m/s (mean ± SD)	0.77±0.14	0.79±0.18	0.82±0.17	0.25
A m/s (mean ± SD)	0.73±0.15	0.71±0.16	0.71±0.15	0.71
E/A ratio [median (IQR)]	1.05 (0.82-1.28)	1.12 (0.9-1.4)	1.15 (0.93-1.32)	0.24
E' m/s [median (IQR)]	0.12 (0.10-0.15)	0.12 (0.1-0.14)	0.13 (0.09-0.15)	0.83
E/E' ratio [median (IQR)]	5.59 (4.53-7)	5.92 (4.62-7.52)	6.11 (5.15-7.64)	0.23
DT ms [median (IQR)]	194 (178-232)	205 (177-238.5)	183 (168-206)	0.07
IVRT ms [median (IQR)]	94 (87-104)	94 (88-98)	92 (88-94)	0.12

A: Late diastolic flow velocity, DT: Deceleration time, E: Early diastolic flow velocity, E': Early diastolic mitral annular velocity, HC: Healthy controls, IVRT: Isovolumic relaxation time, RA: Rheumatoid arthritis, SpA: Spondyloarthritis

Table 3. Factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with rheumatoid arthritis

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p
Age	1.08 (1.03-1.13)	**<0.01**	1.11 (1.05-1.18)	**<0.01**
Hypertension	0.92 (0.35-2.63)	0.9	-	
Dyslipidemia	3.71 (0.95-14.5)	0.06	1.86 (0.38-9.10)	0.44
Smoking (ever)	3.42 (1.08-10.7)	**0.04**	3.08 (1.01-9.33)	**0.04**
Obesity	0.71 (0.2-2.48)	0.59	-	
Disease activity score (DAS28)	1.13 (0.35-2.63)	0.52	1.09 (0.70-1.71)	0.68
Disease duration	1.005 (0.99-1.01)	0.12	1.005 (0.99-1.01)	0.15
bDMARD use	1.76 (0.56-5.45)	0.32	-	
Seropositivity	0.52 (0.15-1.76)	0.29	-	

bDMARD: Biological disease-modifying antirheumatic drug

Multivariable analysis revealed that increasing age and ever smoking were independent predictors of LVDD. Several previous RA studies have similarly reported age as an important predictor of diastolic dysfunction.[7,15,18] The independent association with smoking is also clinically meaningful, as smoking promotes endothelial dysfunction, oxidative stress, and myocardial remodeling, all of which may contribute to impaired diastolic function.[4,16] In contrast, RA-related variables such as DAS28, disease duration, and bDMARD use were not associated with LVDD in our cohort; however, disease activity was generally low to moderate, and disease duration was relatively short. These results suggest that, in well-controlled RA populations, traditional cardiovascular risk factors, particularly age and smoking history may play a more prominent role than RA-related variables in the development of diastolic dysfunction.

Study Limitations

This study has several limitations. First, given the cross-sectional design, a causal relationship between inflammatory rheumatic diseases and LVDD cannot be established, therefore the findings should be interpreted as associations. In addition, our assessment of inflammatory burden was limited to cross-sectional measures of disease activity, and data on cumulative glucocorticoid exposure were unavailable. Therefore, the potential contribution of cumulative inflammatory burden and glucocorticoid exposure to LVDD cannot be excluded. Although smoking was independently associated with LVDD, detailed smoking exposure data, including pack-years and smoking duration, were not available; therefore, the effect of cumulative smoking exposure could not be assessed. Second, although patients with known cardiovascular diseases were excluded, the presence of subclinical cardiac conditions cannot be entirely ruled out. In addition, ECHO measurements were obtained at a single time point, precluding evaluation of changes in diastolic function over time. Third, the sample size was determined by the number of consecutive patients meeting the predefined eligibility criteria during the study period rather than by a priori sample size calculation. Therefore, the relatively small sample size, particularly in the SpA and healthy control groups, may have limited the statistical power to detect between-group differences, and the possibility of a type II error cannot be excluded. Given the limited number of LVDD events, the multivariable findings should also be interpreted with caution. Finally, given that our cohort predominantly consisted of patients with low to moderate disease activity and relatively well-controlled RA, the results may differ in populations with more severe disease or higher cumulative inflammatory burden.

Conclusion

In this cross-sectional study, the frequency of LVDD was numerically higher in patients with RA compared with patients with SpA and healthy controls; however, this difference did not reach statistical significance. Among patients with RA, increasing age and a history of smoking emerged as independent predictors of LVDD, whereas disease activity, disease duration, and bDMARDs use were not significantly associated with LVDD. These findings suggest that traditional cardiovascular risk factors may play a more prominent role in the development of diastolic dysfunction among patients with RA than the disease-related variables evaluated in this study. However, given the cross-sectional design of the study, these findings should be interpreted with caution. Further large-scale prospective studies are warranted to clarify these relationships and better define the long-term cardiac outcomes associated with inflammatory rheumatic diseases.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the İstanbul Bilim University Clinical Research Ethics Committee (approval number: 19.01.2016/44-319, date: 21.01.2016).

Informed Consent: All participants provided written informed consent.

Footnotes

This study was accepted as a poster at the 22nd National Congress of Rheumatology. Akleylek C, Üçer M, Elçioğlu Cengiz B, Şahin T, Yılmaz N. Romatoid artrit hastalarında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu belirleyen faktörler. Ulusal Romatoloji Dergisi. 2022;14(Ek Sayı 1):61.

Authorship Contributions

Concept: C.A., B.C.E., Ş.T.Ş., N.Y., Design: C.A., B.C.E., Ş.T.Ş., N.Y., Data Collection and Processing: C.A., M.Ü., B.C.E., Ş.T.Ş., N.Y., Analysis or Interpretation: C.A., M.Ü., B.C.E., Ş.T.Ş., N.Y., Literature Search: C.A., Ş.T.Ş., N.Y., Writing: C.A., N.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial disclosures.

References

1. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2012;71:1524-9.
2. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Rheum. 2008;59:1690-7.
3. Mutru O, Laakso M, Isomäki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Cardiology. 1989;76:71-7.

4. Qian Y, Zhang B, Nian F. The association between rheumatoid arthritis and left ventricular diastolic dysfunction: pathogenesis, predictors and managements. Clin Exp Rheumatol. 2025;43:135-44.

5. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA. 2003;289:194-202.

6. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. JAMA. 2011;306:856-63.

7. Targońska-Stępniak B, Biskup M, Biskup W, Majdan M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with low disease activity. Clin Rheumatol. 2019;38:1131-7.

8. Abdul Muizz AM, Mohd Shahrir MS, Sazliyana S, Oteh M, Shamsul AS, Hussein H. A cross-sectional study of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis and its association with disease activity. Int J Rheum Dis. 2011;14:18-30.

9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010;62:2569-81.

10. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68:777-83.

11. Nagueh SF, Sanborn DY, Oh JK, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography and for heart failure with preserved ejection fraction diagnosis: an update from the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2025;38:537-69.

12. Heslinga SC, Van Dongen CJ, Konings TC, et al. Diastolic left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis--a systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2014;44:14-9.

13. Romand X, Adeline F, Dalecky M, et al. Systematic assessment of heart valves and cardiac function by echocardiography in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. Joint Bone Spine. 2022;89:105375.

14. Alpaydın S, Buyukterzi Z, Akkurt HE, Yılmaz H. Impaired left ventricular diastolic functions and thickened epicardial adipose tissue in rheumatoid arthritis patients is correlated with DAS-28 score. Acta Cardiol Sin. 2017;33:182-7.

15. Yazici D, Tokay S, Aydin S, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac diastolic function in patients with rheumatoid arthritis: 5 years of follow-up. Clin Rheumatol. 2008;27:647-50.

16. Schau T, Gottwald M, Arbach O, et al. Increased prevalence of diastolic heart failure in patients with rheumatoid arthritis correlates with active disease, but not with treatment type. J Rheumatol. 2015;42:2029-37.

17. Udayakumar N, Venkatesan S, Rajendiran C. Diastolic function abnormalities in rheumatoid arthritis: relation with duration of disease. Singapore Med J. 2007;48:537-42.

18. Park E, Ito K, Iqbal R, et al. Prospective changes in diastolic function in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2022;24:184.

19. Liang KP, Myasoedova E, Crowson CS, et al. Increased prevalence of diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69:1665-70.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Original Article / Orijinal Araştırma

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.84856
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):286-294

Determinants of diagnostic delay in spondyloarthritis: How do demographic attributes, sub-phenotypes, and extra-musculoskeletal manifestations affect the delay?

Spondiloartritte tanı gecikmesinin belirleyicileri: Demografik özellikler, alt fenotipler ve kas-iskelet dışı tutulumlar gecikmeyi nasıl etkiler?

Emel Oğuz Kökoğlu[1], Hüseyin Kaplan[2], Melih Kızıltepe[1], Tuğba Kahraman Denizhan[3], Celil Barlas Cengiz[4], Abdurahman Soner Şenel[4]

[1]Kayseri City Education and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Kayseri, Türkiye
[2]Aksaray Training and Research Hospital, Clinic of Rheumatology, Aksaray, Türkiye
[3]Malatya Training and Research Hospital, Clinic of Rheumatology, Malatya, Türkiye
[4]Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Kayseri, Türkiye

Abstract

Objective: To investigate the determinants of diagnostic delay in patients with spondyloarthritis (SpA), focusing on the complex interplay of demographic attributes, clinical sub-phenotypes, and extra-musculoskeletal manifestations (EMMs).

Methods: This retrospective cohort study included 371 patients diagnosed with SpA according to Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria, comprising 289 axial SpA (70.6% radiographic, 29.4% non-radiographic), 82 peripheral SpA, 12 psoriatic arthritis, and 24 enteropathic arthritis phenotypes. Demographic data, presence of EMMs (uveitis, psoriasis, inflammatory bowel disease), and disease-related parameters were recorded. Diagnostic delay was defined as the time between symptom onset and formal diagnosis, with a prolonged interval categorized as >3 years based on the cohort's median delay. Multivariable logistic regression analyses were performed to identify independent predictors.

Results: The median diagnostic delay was 3.0 years. In the multivariable model, a younger age at symptom onset emerged as a robust independent predictor of prolonged diagnostic delay ($p<0.001$). Furthermore, female sex was significantly and independently associated with an increased risk of prolonged delay (adjusted odds ratio: 1.723, 95% confidence interval: 1.075-2.761, $p=0.024$). Conversely, the consolidated peripheral SpA sub-phenotype was significantly associated with a reduced diagnostic interval ($p<0.05$). Notably, the individual presence of specific EMMs (uveitis, psoriasis, inflammatory bowel disease) or body mass index did not independently accelerate or significantly influence the diagnostic timeline.

Özet

Amaç: Spondiloartrit (SpA) hastalarında tanı gecikmesinin belirleyicilerini; demografik özellikler, klinik alt fenotipler ve kas-iskelet dışı tutulumların (EMM'lerin) arasındaki karmaşık etkileşime odaklanarak incelemektir.

Yöntem: Bu retrospektif kohort çalışmasına, *Assessment of SpondyloArthritis International Society* kriterlerine göre SpA tanısı almış, 289 aksiyel SpA (%70,6 radyografik, %29,4 non-radyografik), 82 periferik SpA, 12 psöriyatik artrit ve 24 enteropatik artrit fenotipinden oluşan toplam 371 hasta dahil edilmiştir. Demografik veriler, EMM varlığı (uveit, psöriyazis, enflamatuvar barsak hastalığı) ve hastalık aktivite parametreleri kaydedilmiştir. Tanı gecikmesi, semptomların başlaması ile resmi tanı konulması arasındaki süre olarak tanımlanmış; uzamış tanı süresi, kohortun medyan gecikme süresi temel alınarak >3 yıl olarak kategorize edilmiştir. Bağımsız öngördürücüleri belirlemek amacıyla regresyon analizleri uygulanmıştır.

Bulgular: Medyan tanısal gecikme süresi 3,0 yıl olarak saptanmıştır. Çok değişkenli (multivaryant) modelde, semptom başlangıcında genç yaşta olmanın, uzamış tanı gecikmesinin güçlü bir bağımsız öngördürücüsü olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). Ayrıca, kadın cinsiyeti uzamış gecikme riski ile anlamlı ve bağımsız bir şekilde ilişkili bulunmuştur (düzeltilmiş olasılık oranı: 1,723, %95 güven aralığı: 1,075-2,761, $p=0,024$). Aksine, konsolide periferik SpA alt fenotipinin tanı süresini anlamlı derecede kısalttığı görülmüştür ($p<0,05$). Dikkat çekici bir şekilde, spesifik EMM'lerin (uveit, psöriyazis, enflamatuvar barsak hastalığı) bireysel varlığının veya vücut kitle indeksinin tanı sürecini bağımsız olarak hızlandırmadığı veya tanı takvimi üzerinde anlamlı bir etki göstermediği belirlenmiştir.

Correspondence / İletişim: Emel Oğuz Kökoğlu MD,
Kayseri City Education and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Kayseri, Türkiye
E-mail: dr_eoguz@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5475-2182
Received / Geliş Tarihi: 13.04.2026 **Accepted / Kabul Tarihi:** 30.09.2026 **Epub:** 01.10.2026 **Publication Date / Yayın Tarihi:** 19.11.2026

Cite this article as / Atıf: Oğuz Kökoğlu E, Kaplan H, Kızıltepe M, Kahraman Denizhan T, Cengiz CB, Şenel AS. Determinants of diagnostic delay in spondyloarthritis: how do demographic attributes, sub-phenotypes, and extra-musculoskeletal manifestations affect the delay? J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):286-294

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society for Rheumatology.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

Abstract

Conclusion: Our findings demonstrate that early-onset disease and female sex are primary clinical barriers to timely diagnosis in SpA, whereas the consolidated peripheral sub-phenotype significantly accelerates clinical recognition. Paradoxically, the presence of specific EMMs does not provide a distinct diagnostic advantage in accelerating this process, underscoring the urgent need for multi-faceted screening strategies and heightened clinical suspicion in primary care.

Keywords: Spondyloarthritis, diagnostic delay, extra-musculoskeletal manifestations, age at symptom onset, clinical sub-phenotypes

Özet

Sonuç: Bulgularımız, erken yaşta başlayan hastalığın ve kadın cinsiyetinin SpA'da zamanında tanı konulmasının önündeki temel klinik engeller olduğunu; konsolide periferik alt fenotipin ise klinik tanınmayı anlamlı derecede hızlandırdığını göstermektedir. Paradoksik olarak, spesifik EMM'lerin varlığı bu süreci hızlandırmada belirgin bir tanısal avantaj sağlamamakta; bu durum, birinci basamak sağlık hizmetlerinde çok yönlü tarama stratejilerine ve klinik şüphenin artırılmasına duyulan acil ihtiyacı vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Spondiloartrit, tanısal gecikme, ekstra-muskuloskeletal manifestasyonlar, semptom başlangıç yaşı, klinik alt fenotipler

Introduction

Spondyloarthritis (SpA) represents a diverse group of chronic inflammatory rheumatic diseases characterized by axial skeleton involvement, which can lead to severe pain, structural damage, and significant disability.[1] SpA is predominantly characterized by inflammation within the sacroiliac joints; however, its clinical manifestations frequently encompass the vertebral column, peripheral joints, and various entheses, such as capsules and ligaments.[2] Beyond the musculoskeletal system, SpA is renowned for its heterogeneous extra-musculoskeletal manifestations (EMMs), which vary significantly in both frequency and severity.[3] Acute anterior uveitis, psoriasis, and inflammatory bowel disease (IBD) represent the most frequent extra-musculoskeletal features, whereas less common systemic complications involving the cardiovascular, respiratory, integumentary, and renal systems are also recognized in the clinical literature.[3] These manifestations not only increase the disease burden but also necessitate a multidisciplinary diagnostic approach.

Despite advancements in imaging modalities and the widespread use of the Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) classification criteria[4], diagnostic delay remains a formidable challenge in SpA management.[5] Literature indicates that the delay between symptom onset and formal diagnosis typically ranges from 8 to 10 years-a duration considerably longer than that seen in many other rheumatic conditions.[5] This prolonged delay is closely associated with poorer clinical outcomes, including irreversible functional impairment, structural progression, and diminished quality of life.[5]

Recent studies have identified several factors influencing this diagnostic gap, such as specific demographic attributes including sex (with longer delays often noted in females), age at symptom onset, as well as clinical sub-phenotypes like the presence or absence of peripheral arthritis.[6-8] However, while the impact of musculoskeletal symptoms is well-studied, the literature specifically examining how the presence of EMMs influences the diagnostic journey remains relatively sparse and conflicting. Some reports suggest that EMMs may facilitate earlier diagnosis by prompting specialist referrals, while others indicate they may obscure the primary rheumatological diagnosis.[5,9] Therefore, this study aims to investigate the complex interplay of these demographic attributes, sub-phenotypes, and EMMs, and to delineate their direct impact on diagnostic delay within a large SpA cohort.

Materials and Methods

Study Design and Patient Selection

A retrospective cohort was established by identifying patients who satisfied the standardized ASAS classification criteria framework for SpA in general[4,10] and were followed up at the Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, between December 2011 and December 2024. Depending on their predominant clinical presentation at baseline, patients were classified under the respective axial or peripheral SpA criteria algorithms. The overall study cohort comprised a comprehensive, real-world spectrum of axial and peripheral SpA, including patients with psoriatic arthritis (PsA) and IBD-associated SpA phenotypes. Patients with PsA were identified according to the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR).[11] IBD-associated SpA (enteropathic arthritis) was defined by the presence of confirmed IBD (Crohn's disease or ulcerative colitis) together with associated SpA. All patients were subsequently classified according to their predominant musculoskeletal phenotype using the ASAS classification criteria for axial SpA or peripheral SpA. Thus, PsA and IBD-associated SpA represented clinical phenotypes within the study cohort, whereas axial versus peripheral SpA classification was used as the SpA subtype variable in the analyses.

The study cohort consisted of 371 patients whose data were extracted from medical records. This study was approved by the Erciyes University Health Sciences Research Ethics Committee (approval no: 2025/149, date: 19.03.2025). The Ethics Committee waived the need for informed consent because our study was retrospective in nature.

Data Collection and Clinical Parameters

For each participant, an extensive range of information encompassing clinical history, demographic characteristics,

and socioeconomic status was collected using a structured data collection form.

Demographics and Socioeconomic Status: Recorded parameters included age, sex, and body mass index (BMI, kg/m^2). Socioeconomic factors were categorized by educational level (primary school, high school, or university), marital status (married, single, divorced, or widowed), and residential area (rural or urban).

Disease Chronology

• Age at symptom onset: Defined as the age at which the patient first experienced inflammatory back pain or other SpA-related symptoms.

• Age at diagnosis: Defined as the age at which the formal SpA diagnosis was established by a rheumatologist.

• Diagnostic delay: Calculated as the time interval (years) between the age at symptom onset and the age at diagnosis.

• Disease duration: Calculated as the time elapsed (years) from the date of formal diagnosis to the time of study enrollment (or the last follow-up visit).

Clinical Phenotype and Manifestations: EMMs, specifically uveitis, psoriasis, and IBD, were recorded as present or absent, strictly defining their presence as manifestation onset before or synchronous with the formal diagnosis of SpA. Any extra-musculoskeletal feature emerging subsequent to the SpA diagnosis was excluded from the baseline analysis to accurately evaluate their potential chronological impact on the diagnostic timeline.

Comorbidities: Concomitant chronic conditions, such as hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and other associated rheumatic conditions, were documented for each patient.

Therapeutic management variables, including the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), and biological DMARDs (bDMARDs), were recorded based on the patients' current treatment regimens documented at their last follow-up visit.

Laboratory and Disease Activity Assessments

Laboratory evaluations were performed both at the time of diagnosis and at the most recent follow-up visit. The following parameters were analyzed:

• Laboratory markers: Laboratory assessments encompassed a full hemogram, a comprehensive biochemical profile, and the measurement of systemic inflammatory markers, specifically C-reactive protein (CRP) and the erythrocyte sedimentation rate (ESR).

• Genetic marker: HLA-B27 status was documented for all available cases.

Patient inflammatory status was multifaceted; therefore, we utilized the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, and both variants of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) (incorporating ESR and CRP, respectively) to quantify the degree of disease burden across the cohort.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows (version 23.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA). The normality of data distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Continuous variables are reported as mean ± standard deviation or median and interquartile range (IQR, 25th-75th percentiles), while categorical variables are presented as frequencies and percentages. To compare continuous variables between patients with a diagnostic delay of ≤3 years and >3 years, the independent samples t-test was used for normally distributed data, whereas the Mann-Whitney U test was applied for non-normally distributed variables. The distribution of categorical frequencies across groups was analyzed using chi-square statistics to identify potential disparities. Factors associated with diagnostic delay were identified using logistic regression analyses. Results were expressed as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 371 patients were included in the study. The mean age of the participants was 46.5±11.4 years, with a predominance of female patients (62.3%). Regarding the clinical and phenotypic composition of the overall SpA cohort (n=371), axial SpA (axSpA) was the predominant phenotype, observed in 289 patients (77.9%), while peripheral SpA criteria were satisfied by 82 patients (22.1%). Within the axial SpA subgroup, 204 patients (70.6%) were classified as radiographic axSpA (r-axSpA) and 85 patients (29.4%) as non-r-axSpA.

In terms of specific underlying disease manifestations, PsA was present in 12 patients (3.2%), and enteropathic arthritis (IBD-associated SpA) was documented in 24 patients (6.5%).

Regarding therapeutic management at the last follow-up visit, 43.9% (n=163) of the patients were receiving NSAIDs, while 20.8% (n=77) were on sulfasalazine treatment. Notably, a majority of the cohort, 65.5% (n=243), was being treated with bDMARDs.

Table 1 details the core characteristics of the participants, providing a comprehensive breakdown of the study group's clinical and demographic background.

Regarding EMMs, uveitis was the most common involvement observed in 36 patients (9.7%), followed by IBD in 24 patients (6.5%) and psoriasis in 13 patients (3.5%) (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients	
	Total patients
Characteristic	
Age (years)[#],	46.5±11.4
Female sex, n (%)	231 (62.3%)
BMI[#], kg/m^2	28.7±5.2
Smoking history[#], n (%)	131 (35.3%)
Education[#], n (%)	
Illiterate	5 (1.3%)
Primary school	172 (46.3%)
High school	102 (27.5%)
College/university	92 (24.8%)
Residential area[#], n (%)	
Urban	330 (88.9%)
Rural	41 (11.1%)
Marital status[#], n (%)	
Single	35 (9.4%)
Married	320 (86.6%)
Divorced	15 (4%)
Presence of comorbidity[#], n (%)	209 (56.3%)
Additional diseases[#], n (%)	
Hypertension	79 (21.3%)
Fibromyalgia	45 (12.1%)
Diabetes mellitus	54 (14.6%)
Polyneuropathy	34 (9.2%)
Asthma	42 (11.3%)
Hyperlipidemia	31 (8.4%)
Hypothyroidism	28 (7.5%)
CAD	19 (5.1%)
Other comorbidities*	17 (4.5%)
SpA subtype[¶], n (%)	
AxSpA	289 (77.9%)
pSpA	82 (22.1%)
Rheumatological findings[#], n (%)	
Dactylitis	40 (10.8%)
Arthritis[¶]	115 (31%)
Enthesitis[#]	34 (9.2%)
Extra-musculoskeletal manifestations, n (%)	
Uveitis	36 (9.7%)
Psoriasis	13 (3.5%)
IBD	24 (6.5%)
Age at symptom onset (years)[¶]	31.9±11.6
Age at diagnosis (years)[¶]	37.1±11.3
Diagnostic delay (years)[¶]	3 [0-7.5]
Disease duration (years)[#]	8 [4-12]
HLA-B27 positivity[#], n (%)	
Negative	204 (55%)
Positive	160 (43.1%)
Unknown	7 (1.9%)
ESR[¶], mm /h	21.9±18.9
CRP[¶], mg/L	12.7±18
ESR[#], mm /h	16.2±13.2
CRP[#], mg/L	5.3±7.1
VAS GLOBAL[#] (0-10)	5 [3-7]
BASDAI[#]	4 [2.2-5.8]
ASDAS-ESR[#]	2.5 [1.9-3.1]
ASDAS-CRP[#]	2.4 [1.55-3]

¶: Assessment at the time of diagnosis (including extra-musculoskeletal manifestations present prior to or at formal diagnosis), #: Final visit assessment, *: Other comorbidities include COPD (n=6, 1.6%), CKD (n=6, 1.6%), and malignancy (n=5, 1.3%)
Continuous variables are presented as mean ± standard deviation or median [IQR]
ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, axSpA: axial spondyloarthritis, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BMI: Body mass index, CAD: Coronary artery disease, CKD: Chronic kidney disease, COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, IBD: Inflammatory bowel disease, IQR: Interquartile range, pSpA: Peripheral spondyloarthritis, VAS: Visual analogue scale

When patients were categorized based on the median diagnostic delay (≤3 years vs. >3 years), several significant differences were identified. Patients with a longer diagnostic delay (>3 years) were significantly older (48.5±10.2 vs. 45±12 years; p=0.004) and had a higher BMI (p=0.010) compared to those with a shorter delay. A critical finding was the age at symptom onset: patients in the shorter delay group (≤3 years) experienced their first symptoms at a later age (median: 35 years) compared to the long-delay group (median: 28 years; p<0.001). Furthermore, the presence of comorbidities was significantly more frequent in patients with a delay >3 years (p=0.034), specifically hypertension (p=0.032). Regarding disease activity at the last visit, patients with a longer diagnostic delay exhibited significantly higher ASDAS-CRP scores (p=0.023). The demographic and clinical features of the patients, stratified by diagnostic delay (≤3 years vs. >3 years), are summarized in Table 2.

When evaluating EMMs based on the diagnostic interval, no statistically significant differences were observed between patients with a diagnostic delay of ≤3 years and those with a delay of >3 years (Table 2).

Logistic regression analyses were conducted based on baseline clinical data collected at the time of diagnosis. In the univariate analyses, the following factors were identified as associated predictors of prolonged diagnostic delay: age at symptom onset (OR: 0.959, 95% CI: 0.941-0.978, p<0.001), age at diagnosis (OR: 1.039, 95% CI: 1.019-1.059, p<0.001), and SpA subtype (OR: 0.514, 95% CI: 0.305-0.869, p=0.013). Then, candidate predictors were

Table 2. Comparison of demographic and clinical characteristics between patients with diagnostic delay ≤3 years and >3 years			
Characteristic	**Delay ≤3 years (n=213)**	**Delay >3 years (n=158)**	**p-value**
Age (years)[#],	45±12	48.5±10.2	**0.004**
Female sex, n (%)	125 (58.7%)	106 (67.1%)	0.099
BMI[#], kg/m^2	27.7 [24.4-31.2]	28.8 [26.3-32.1]	**0.010**
Smoking history[#], n (%)	82 (38.5%)	49 (31.0%)	0.178
Education[#], n %			
Illiterate	1 (0.5%)	4 (2.5%)	0.054
Primary school	88 (41.3%)	84 (53.2%)	
High school	62 (29.1%)	40 (25.3%)	
College/university	62 (29.1%)	30 (19.0%)	
Residential area[#], n (%)			
Urban	189 (88.7%)	141 (89.2%)	0.508
Rural	24 (11.3%)	17 (10.8%)	
Marital status[#], n (%)			
Single	26 (12.2%)	9 (5.7%)	0.076
Married	177 (83.1%)	143 (90.5%)	
Divorced	9 (4.2%)	6 (3.8%)	
Presence of comorbidity[#], n (%)	110 (51.6%)	99 (62.7%)	**0.034**
Number of comorbidities	1 [0-1]	1 [0-2]	**0.024**
Additional diseases[#], n (%)			
Hypertension	37 (17.4%)	42 (26.6%)	**0.032**
Fibromyalgia	24 (11.3%)	21 (13.3%)	0.555
Diabetes Mellitus	28 (13.1%)	26 (16.5%)	0.371
Polyneuropathy	15 (7.0%)	19 (12.0%)	0.100
Asthma	23 (10.8%)	19 (12.0%)	0.712
Hyperlipidemia	16 (7.5%)	15 (9.5%)	0.495
Hypothyroidism	15 (7.0%)	13 (8.2%)	0.669
CAD	11 (5.2%)	8 (5.1%)	0.965
SpA subtype[¶], n (%)			
AxSpA	156 (73.2%)	133 (84.2%)	**0.012**
pSpA	57 (26.8%)	25 (15.8%)	
Rheumatological findings[#], n (%)			
Dactylitis	28 (13.1%)	12 (7.6%)	0.088
Arthritis[¶]	70 (32.9%)	45 (28.5%)	0.367
Enthesitis[#]	20 (9.4%)	14 (8.9%)	0.861
Extra-musculoskeletal manifestations, n (%)			
Uveitis	21 (9.9%)	15 (9.5%)	0.906
Psoriasis	8 (3.8%)	5 (3.2%)	0.487
IBD	17 (8.0%)	7 (4.4%)	0.169
Age at symptom onset (years)[¶]	35 [25-42]	28 [20-35]	**<0.001**
Age at diagnosis (years)[¶]	35 [26-43]	40 [33-47]	**<0.001**
Disease duration (years)[#]	9 [5-13]	8 [4-12]	0.082
HLA-B27 positivity[#], n (%)			
Negative	120 (56.3%)	84 (53.2%)	0.574
Positive	88 (41.3%)	72 (45.6%)	
Unknown	5 (2.4%)	2 (1.3%)	
ESR[¶], mm/h	14 [7-29]	18 [9-32]	0.155
CRP[¶], mg/L	5.8 [3.2-12.4]	8.1 [3.4-14.7]	0.130
ESR[#], mm/h	12 [6-21]	15 [6-23]	0.457
CRP[#], mg/L	3 [1.3-6.1]	3.7 [1.5-7.2]	0.395
VAS GLOBAL[#] (0-10)	5 [3-7]	5 [3-7]	0.471
BASDAI[#]	4 [2.2-5.5]	4.1 [2.3-6]	0.174
ASDAS-ESR[#]	2.5 [1.7-3.1]	2.6 [2-3.2]	0.053
ASDAS-CRP[#]	2.3 [1.5-2.9]	2.6 [1.8-3.1]	**0.023**

[¶]: Assessment at the time of diagnosis (including extra-musculoskeletal manifestations present prior to or at formal diagnosis), [#]: Final visit assessment
Continuous variables are presented as mean ± standard deviation or median [IQR].
Bold emphasis in p-values indicate statistical significance
ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, axSpA: Axial spondyloarthritis, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BMI: Body mass index, CAD: Coronary artery disease, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, IBD: Inflammatory bowel disease, IQR: Interquartile range, pSpA: Peripheral spondyloarthritis, VAS: Visual analogue scale

entered into the multivariate model. Due to the inherent strong correlation between age at symptom onset and age at diagnosis, only age at symptom onset was prioritized for inclusion in the multivariate model to avoid potential multicollinearity and to better reflect the clinical impact of early-onset disease. Extra-articular manifestations (IBD, psoriasis, and uveitis), as well as disease subtypes, HLA-B27 status, and sex, which have previously been reported to influence diagnostic delay in SpA cohorts, were also included in the multivariate model. Arthritis, enthesitis, and dactylitis were excluded from the multivariate model, as they constitute the hallmark manifestations of peripheral SpA—a disease subtype already incorporated into the model—and did not demonstrate significant associations in the univariable analyses. After adjusting for the effects of SpA-related extra-articular manifestations and HLA-B27 status in the enter model, age at symptom onset (OR: 0.953, 95% CI: 0.933-0.973, p<0.001), female sex (OR: 1.723, 95% CI: 1.075-2.761, p=0.024), and SpA subtype (OR: 0.457, 95% CI: 0.264-0.794, p=0.005) were identified as significant predictors of prolonged diagnostic delay (>3 years). The comprehensive results of both univariate and multivariate logistic regression analyses, including ORs and 95% CIs for all evaluated clinical and demographic factors, are detailed in Table 3.

Discussion

This study provides a comprehensive evaluation of the clinical and demographic determinants influencing the diagnostic journey of patients with SpA in a large cohort. Our findings highlight a persistent and substantial diagnostic gap,

with a median delay of 3 years, reinforcing the global challenge of timely SpA recognition. The most compelling observation of our adjusted analysis is that age at symptom onset serves as a potent independent predictor of this delay; specifically, younger patients face a significantly more protracted path to formal diagnosis, potentially due to the misattribution of early inflammatory symptoms to mechanical causes. Interestingly, despite their high clinical specificity and potential role as "red flags," EMMs such as uveitis, psoriasis, and IBD did not significantly accelerate the diagnostic process in our cohort. Furthermore, multivariate model demonstrated that female sex significantly and independently increases the risk of prolonged diagnostic delay. This strong association aligns perfectly with the global literature, where atypical clinical presentations and the historically male-dominant perception of SpA often delay the recognition of the disease in female patients. Conversely, the peripheral SpA sub-phenotype was found to significantly reduce the diagnostic delay interval, likely due to the more overt and visible nature of peripheral joint and entheseal involvements which prompt faster specialized referral. This underscores the complex nature of SpA and suggests that early-onset disease is the primary clinical barrier to timely diagnosis in our setting, overriding the influence of other demographic factors.

In a large-scale European study involving 432 patients, Masson Behar et al.[12] reported a mean diagnostic delay of 4.9 (6.3) years, median 2.0 (IQR: 1-7; range: 0-43) years. Our cohort demonstrated a comparable mean delay of 5.3 years and a median delay of 3 years (IQR: 0-7.5). Our findings regarding diagnostic delay are consistent with the broader global landscape. According to a recent systematic review by Hay et al.[9], the median diagnostic delay worldwide typically ranges between 2 and 6 years. While some countries like Denmark report delays as short as 0.67 years, others, such as South Korea, experience delays reaching up to 8 years.[9] It is crucial to note that reporting "median" values provides a more accurate clinical picture than "mean" values; the aforementioned review highlights that mean data can be skewed by outliers, potentially overestimating the delay by approximately 2.7 years. By focusing on the median, our study provides a more representative clinical picture of the patient experience. Furthermore, our results are in agreement with previous Turkish studies summarized in the systematic review by Hay et al.[9], which reported median diagnostic delays ranging from 2 to 5 years, including 2 years in Bodur et al., 3 years in Ozgocmen et al., 4 years in Zengin et al., and 5 years in Gerdan et al. This consistency suggests that our cohort reflects a typical diagnostic trajectory within the Turkish healthcare system, sitting squarely within both national and international range.

In our multivariate model, age at symptom onset emerged as the most robust independent predictor of diagnostic delay, suggesting that the impact of early-onset disease on the diagnostic timeline is independent of sex, BMI, or current age.

Table 3. Identification of factors associated with prolonged diagnostic delay (>3 years) using data at the time of diagnosis

	Univariate model				Multivariate model			
	OR	95% CI		p-value	OR	95% CI		p-value
Demographics								
Age at symptom onset (years)¶	0.959	0.941	0.978	**<0.001**	0.953	0.933	0.973	**<0.001**
Age at diagnosis (years)¶	1.039	1.019	1.059	**<0.001**				
Female sex (Ref. male)	1.435	0.934	2.205	0.099	1.723	1.075	2.761	**0.024**
SpA subtype (Ref. AxSpA)								
pSpA	0.514	0.305	0.869	**0.013**	0.457	0.264	0.794	**0.005**
Extra-musculoskeletal clinical manifestations¶ (Ref. no)								
IBD	0.534	0.216	1.322	0.175	0.847	0.320	2.243	0.738
Psoriasis	0.837	0.269	2.610	0.760	1.159	0.356	3.773	0.807
Uveitis	0.959	0.478	1.926	0.906	0.984	0.467	2.073	0.966
Clinical parameters								
Arthritis	0.814	0.520	1.204	0.367				
Enthesitis	0.938	0.458	1.920	0.861				
Dactylitis	0.543	0.267	1.105	0.092				
HLA-B27 positivity# (Ref. negative)	1.169	0.769	1.775	0.465	0.974	0.616	1.542	0.911
Disease activity parameters								
ESR¶	1.005	0.993	1.017	0.417				
CRP¶	1.000	0.988	1.012	0.997				

¶: Assessment at the time of diagnosis (including extra-musculoskeletal manifestations present prior to or at formal diagnosis), #: Bold emphasis in p-values indicate statistical significance
axSpA: Axial spondyloarthritis, CI: Confidence interval, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, IBD: Inflammatory bowel disease, pSpA: Peripheral spondyloarthritis

This observation is strongly supported by the recent global meta-analysis by Zhao et al.[5], which demonstrated that patients with juvenile-onset SpA experience substantially longer trajectories to diagnosis compared to those with adult-onset disease. Consistent with our findings, a large-scale German study by Redeker et al.[13] involving 1.677 patients, reported mean delay of 5.7 years is remarkably similar to our finding of 5.3 years and a younger age at symptom onset was a significant predictor of prolonged diagnostic delay. Also Aggarwal and Malaviya[14] highlighted that juvenile age at symptom onset emerged as a critical factor significantly associated with late diagnosis. In a multicenter study from Turkey, Gerdan et al.[15] evaluated 393 patients with AS and reported a mean diagnostic delay of 8.1 years. Notably, they found that one-third of these patients were initially misdiagnosed with lumbar disc herniation, which significantly extended the delay to 9.1 years compared to 6.2 years in those without such a misdiagnosis. Furthermore, the study identified younger age at symptom onset as a significant predictor of prolonged diagnostic delay, highlighting that patients who develop symptoms earlier in life often face a more protracted path to a formal diagnosis. This suggests that clinical mimicry, initial management by non-rheumatologists, and the misinterpretation of early-onset inflammatory symptoms remain major barriers to timely diagnosis in the local healthcare setting.

The impact of EMMs on the diagnostic trajectory SpA remains a subject of significant debate, with our findings contributing to the existing lack of consensus in global literature. In our study, the presence of uveitis, IBD, and psoriasis was not significantly associated with diagnostic delay. This outcome reflects the clinical complexity highlighted by Hay et al.[9] in their recent systematic review. In their analysis of 47 different factors across multiple studies, the authors found conflicting evidence regarding the role of uveitis in reducing diagnostic delay. Specifically, among the five studies evaluated for this factor, only one reported a decrease in delay, while another suggested an increase, and three found no significant impact. Consequently, Hay et al.[9] concluded that no definitive association could be established between uveitis and the timing of diagnosis. Furthermore, other common EMMs, such as IBD and psoriasis, lacked sufficient longitudinal data to be consistently correlated with diagnostic outcomes. This lack of consensus in global literature underscores the complexity of the diagnostic journey and suggests that the influence of EMMs may be highly dependent on regional healthcare structures and the referral patterns of non-rheumatology. Our results contrast with some regional reports where EMMs served as diagnostic "red flags." For instance, Hajialilo et al.[16] identified acute anterior uveitis as a potent accelerator, reducing delay to 2.4 years, while Aggarwal and Malaviya[14] observed that the absence of EMMs significantly correlated with a longer diagnostic trajectory (8.7 years vs. 5.9 years). These researchers attributed such accelerations to efficient referral chains from ophthalmologists to rheumatologists. Interestingly, Sykes et al.[6], who analyzed a large UK cohort of 1,193 patients with SpA, reported that while peripheral arthritis and IBD were predictors of a shorter delay (median 4.0 years), the presence of uveitis was paradoxically associated with a longer median delay of 10.0 years. Therefore, the presence of EMMs does not uniformly guarantee early recognition. In some clinical scenarios, these manifestations may lead to localized management of the specific symptom rather than prompting a timely rheumatological referral for the underlying systemic condition. Ultimately, the discrepancy between our findings and existing literature underscores that the influence of EMMs is likely highly dependent on regional healthcare structures and the clinical suspicion levels of non-rheumatology specialists.

In our logistic regression model, while structural phenotypic and demographic attributes such as female sex and the consolidated peripheral SpA sub-phenotype emerged as significant independent determinants of the diagnostic timeline, a select array of baseline parameters including individual peripheral manifestations (such as isolated arthritis, dactylitis, and enthesitis), education level, HLA-B27 positivity, and acute phase reactants—did not independently influence the diagnostic interval. Regarding patient sex, our findings contrast with the systematic review by Hay et al.[9], which observed no definitive link between sex and diagnostic delay in the vast majority of evaluated studies. But rather align with growing global evidence indicating that the atypical or more peripheral presentation of SpA in female patients, coupled with a historically lower clinical suspicion for axial disease in women, frequently misleads primary care clinicians and delays rheumatological referral.[17,18]

Similarly, the impact of HLA-B27 and inflammatory markers remains a subject of intense debate; while Hajialilo et al.[16] identified HLA-B27 positivity and elevated ESR/CRP as "diagnostic catalysts" capable of nearly halving the delay, our data support the counter-evidence where these biological markers show no significant predictive power. Crucially, while individual peripheral features such as isolated arthritis, dactylitis, or enthesitis did not reach statistical significance when analyzed independently in our cohort—reflecting the global ambiguity often reported in the literature—the consolidated peripheral SpA sub-phenotype emerged as a powerful determinant of reduced diagnostic latency. This phenomenon can be attributed to the clinical synergy and cumulative diagnostic weight of these manifestations in real-world practice. While some European cohorts[6] suggest that peripheral "red flags" facilitate earlier recognition, our data indicate that a single, isolated peripheral feature may occasionally be misdiagnosed or managed supportively in primary care, or even paradoxically

prolong the journey due to its frequent misinterpretation as a mechanical issue.[16] Conversely, the coexistence of multiple peripheral involvements or their combination presents a highly overt, classical clinical picture that naturally amplifies diagnostic suspicion and accelerates prompt rheumatological referral. Furthermore, from a statistical perspective, aggregating these interconnected signs into a unified phenotypic category enhances the biostatistical power of the model, allowing the overarching impact of peripheral disease to be robustly captured. Ultimately, these discrepancies highlight a clear divergence: while "classic" symptoms are traditionally expected to accelerate diagnosis, their influence is often overshadowed by systemic factors. As emphasized by Zhao et al.[5], socio-economic determinants such as education levels may represent more consistent barriers in certain populations, suggesting that the diagnostic path in SpA is shaped by a complex interplay of regional clinical practices and patient-related dynamics rather than uniform clinical or laboratory phenotypes alone.

To the best of our knowledge, this is one of the most comprehensive studies in our region evaluating the clinical and demographic determinants of diagnostic delay in SpA. The present study has several notable strengths that reinforce the validity of our findings. It is based on a substantial and well-characterized cohort of 371 patients followed over a 13-year period at a tertiary referral center, providing robust real-world data on the diagnostic journey. Furthermore, our analysis utilized an extensive set of variables, including detailed EMMs and various comorbidities, allowing for a nuanced understanding of potential diagnostic barriers. Methodologically, by reporting both mean and median values for diagnostic delay, we ensured a more accurate representation of the patient experience that is less sensitive to outliers, aligning with current global recommendations.

Study Limitations

Despite its clinical relevance, certain limitations associated with this study deserve scrutiny to ensure a balanced evaluation of the reported outcomes. First, its retrospective design relies on medical records, which may be inherently prone to variations in reporting. Second, although our total cohort size is substantial, the low prevalence and small absolute numbers of certain EMMs—specifically psoriasis and IBD—may have resulted in insufficient statistical power. Consequently, the possibility of a type II error cannot be entirely excluded, and subtle but clinically meaningful differences regarding the impact of these specific phenotypes on diagnostic delay might have been obscured. Additionally, diagnostic delay was dichotomized into ≤3 and >3 years based on the cohort's median value to facilitate clinical stratification and ensure balanced group sizes for comparison. We acknowledge that converting a continuous variable into a binary outcome can lead to a loss of statistical information and reduce statistical power near the threshold. Third, being a single-center study conducted at a tertiary referral hospital, our findings may reflect specific regional referral patterns and may not be fully generalizable to the broader population or primary care settings. Fourth, the determination of "age at symptom onset" is based on patient recall, introducing a potential for recall bias in calculating the exact duration of diagnostic delay. Lastly, while our cohort is substantial, the lack of HLA-B27 data in a small minority of patients may have limited our ability to fully characterize its impact on the diagnostic interval.

Conclusion

In conclusion, our study demonstrates that despite the availability of advanced classification criteria and biological therapies, a significant diagnostic delay persists in the management of SpA. Our findings reveal that younger age at symptom onset and female sex are the most critical independent predictors of a protracted diagnostic journey, while the consolidated peripheral SpA sub-phenotype significantly accelerates the time to definitive diagnosis. Paradoxically, highly specific EMMs such as uveitis, psoriasis, and IBD do not appear to consistently accelerate the path to diagnosis in our cohort, indicating that their impact on the diagnostic timeline is complex and requires conservative interpretation. These results underscore an urgent need for increased clinical suspicion among non-rheumatology specialists and the development of more efficient referral pathways, particularly for younger patients presenting with early inflammatory symptoms. Improving the recognition of the interplay between these diverse clinical phenotypes and demographic attributes is essential to reduce diagnostic delay, prevent irreversible structural damage, and ultimately enhance the long-term quality of life for patients with SpA.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Erciyes University Health Sciences Research Ethics Committee (approval no: 2025/149, date: 19.03.2025).

Informed Consent: The ethics committee waived the need for informed consent because our study was retrospective in nature.

Footnotes

Author Contributions

Surgical and Medical Practices: E.O.K., Concept: E.O.K., H.K., Design: E.O.K., H.K., Data Collection or Processing: E.O.K., M.K., T.K.D., C.B.C., Analysis or Interpretation: E.O.K., H.K., A.S.Ş., Literature Search: E.O.K., M.K., T.K.D., C.B.C., Writing: E.O.K., H.K., A.S.Ş.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Support: The authors declared that they received no financial support.

References

1. Juanola X, Ramos MJM, Belzunegui JM, Fernández-Carballido C, Gratacós J. Treatment failure in axial spondyloarthritis: insights for a standardized definition. Adv Ther. 2022;39:1490-501.
2. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2018;57(suppl_6):vi4-9.
3. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. Eur J Intern Med. 2011;22:554-60.
4. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011;70:25-31.
5. Zhao SS, Pittam B, Harrison NL, Ahmed AE, Goodson NJ, Hughes DM. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2021;60:1620-8.
6. Sykes MP, Doll H, Sengupta R, Gaffney K. Delay to diagnosis in axial spondyloarthritis: are we improving in the UK? Rheumatology (Oxford). 2015;54:2283-4.
7. Seo MR, Baek HL, Yoon HH, et al. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. Clin Rheumatol. 2015;34:1397-405.
8. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, et al. The prevalence and impact of comorbidities on patients with axial spondyloarthritis: results from a nationwide population-based study. Arthritis Res Ther. 2020;22:210.
9. Hay CA, Packham J, Ryan S, Mallen CD, Chatzixenitidis A, Prior JA. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a systematic review. Clin Rheumatol. 2022;41:1939-50.
10. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis. 2009;68:770-6. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2011;70:1519.
11. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54:2665-73.
12. Masson Behar V, Dougados M, Etcheto A, et al. Diagnostic delay in axial spondyloarthritis: a cross-sectional study of 432 patients. Joint Bone Spine. 2017;84:467-71.
13. Redeker I, Callhoff J, Hoffmann F, et al. Determinants of diagnostic delay in axial spondyloarthritis: an analysis based on linked claims and patient-reported survey data. Rheumatology (Oxford). 2019;58:1634-8.
14. Aggarwal R, Malaviya AN. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: factors and outcomes--an Indian perspective. Clin Rheumatol. 2009;28:327-31.
15. Gerdan V, Akar S, Solmaz D, et al. Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2012;39:1996-9.
16. Hajialilo M, Ghorbanihaghjo A, Khabbazi A, Kolahi S, Rashtchizadeh N. Ankylosing spondylitis in Iran; late diagnosis and its causes. Iran Red Crescent Med J. 2014;16:e11798.
17. Neuenschwander R, Hebeisen M, Micheroli R, et al. Differences between men and women with nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical characteristics and treatment effectiveness in a real-life prospective cohort. Arthritis Res Ther. 2020;22:233.
18. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. Rheumatology (Oxford). 2020;59(Suppl 4):iv38-46.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Original Article / Orijinal Araştırma

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.88598
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):295-301

Microvascular alterations and disease features in Behçet's disease: Insights from nailfold capillaroscopy

Behçet hastalığında mikrovasküler değişiklikler ve hastalık özellikleri: Tırnak dibi kapillaroskopisinden elde edilen bulgular

Recep Yılmaz[1,2], Müçteba Enes Yayla[1], Murat Torgutalp[1,3], Aşkın Ateş[1], Tahsin Murat Turgay[1], Gülay Kınıklı[1]

[1]*Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Türkiye*
[2]*University of Health Sciences Türkiye, Sincan Training and Research Hospital, Department of Rheumatology, Ankara, Türkiye*
[3]*Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology (including Nutrition Medicine), Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany*

Abstract

Objective: The objective of this study was to compare nailfold capillaroscopy findings in patients with Behçet's disease (BD) with those in healthy individuals, and to assess the relationship between these findings and BD subtypes, disease activity, and other characteristics.

Methods: This cross-sectional study included 165 healthy individuals and 153 patients with BD. Demographic and clinical data were collected. Capillaroscopic findings from eight fingers (excluding thumbs) were evaluated in patients with BD and in healthy controls. Capillaroscopic patterns for each participant were assessed using both qualitative and quantitative methods.

Results: Of the included patients, 41.2% were male, with a mean (± standard deviation) age of 41.2 (11.4) years and a mean disease duration of 12.1 (9.2) years. Bushy capillaries (24.2%), dilated capillaries (32%), and microhemorrhages (39.2%) were significantly more prevalent in the patient group than in the healthy control group ($p<0.001$). Quantitative assessment revealed that scores for dilated capillaries, microhemorrhages, capillary losses, and capillary irregularities were significantly higher in patients than in healthy individuals ($p<0.001$). No statistically significant relationship was found between the presence of clinical signs and capillaroscopy scores, except for erythema nodosum.

Conclusion: Capillaroscopic abnormalities were more frequent in BD patients than in healthy controls. However, except for erythema nodosum, no significant correlations were found between total capillaroscopy scores and clinical features of BD.

Keywords: Behçet's syndrome, microcirculation, capillaroscopy, vasculitis, rheumatic diseases

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Behçet hastalığı (BH) olan hastalarda tırnak dibi kapillaroskopi bulgularını sağlıklı bireylerle karşılaştırmak ve bu bulguların BH alt tipleri, hastalık aktivitesi ve diğer özelliklerle ilişkisini ortaya koymaktır.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya 165 sağlıklı birey ve 153 Behçet hastası dahil edilmiştir. Demografik ve klinik veriler toplanmıştır. BH hastaları ve sağlıklı kontrollerde başparmaklar hariç sekiz parmaktan elde edilen kapillaroskopik bulgular değerlendirilmiştir. Her katılımcının kapillaroskopik paternleri hem nitel hem de nicel yöntemlerle analiz edilmiştir.

Bulgular: Dahil edilen hastaların %41,2'si erkek olup, yaş ortalaması 41,2±11,4 yıl ve hastalık süresi ortalaması 12,1±9,2 yıl olarak bulunmuştur. Çalı kapillerler (%24,2), dilate kapillerler (%32) ve mikrohemoraji (%39,2) hasta grubunda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha sık saptanmıştır ($p<0,001$). Nicel değerlendirmede dilate kapillerler, mikrohemoraji, kapiller kayıp ve kapiller düzensizlik skorlarının hasta grubunda, sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,001$). Klinik bulgular ile kapillaroskopi skorları arasında, eritema nodozum dışında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Sonuç: Kapillaroskopik anormallikler Behçet hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha sık görülmektedir. Ancak eritema nodozum dışında, toplam kapillaroskopi skorları ile klinik özellikler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Behçet sendromu, mikrosirkülasyon, kapillaroskopi, vaskülit, romatizmal hastalıklar

Correspondence / İletişim: Recep Yılmaz MD,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology; University of Health Sciences Türkiye, Sincan Training and Research Hospital, Department of Rheumatology, Ankara, Türkiye
E-mail: recep.yilmaz0621@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8806-8621
Received / Geliş Tarihi: 21.04.2026 **Accepted / Kabul Tarihi:** 05.10.2026 **Epub:** 01.10.2026 **Publication Date / Yayın Tarihi:** 19.11.2026

Cite this article as / Atıf: Yılmaz R, Yayla ME, Torgutalp M, Ateş A, Turgay TM, Kınıklı G. Microvascular alterations and disease features in Behçet's disease: insights from nailfold capillaroscopy. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):295-301

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society for Rheumatology.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

Introduction

Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis with a chronic, relapsing-remitting course. It has a wide range of clinical manifestations including recurrent mucocutaneous lesions, ocular involvement, central nervous system involvement, and vascular involvement.[1] Genetic, environmental, and immunologic mechanisms contribute to the pathogenesis of BD.[2] Most manifestations of BD are associated with an underlying vasculitic process. Vascular involvement can affect vessels of different sizes, with venous involvement being more common than arterial involvement.[3] However, there is insufficient information regarding the extent of microvascular structural damage and its impact on the clinical manifestations of the disease.

Nailfold capillaroscopy has become an established tool for the assessment of peripheral microvascular abnormalities, particularly in systemic sclerosis (SSc), where it plays an important role in the evaluation of microvascular changes and may provide information regarding disease progression and organ involvement.[4] In SSc, capillaroscopic abnormalities may also contribute to early disease recognition, including in patients without Raynaud's phenomenon.[5] Furthermore, nailfold capillaroscopy is increasingly used in other connective tissue diseases, including systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, and mixed connective tissue disease. Although the capillaroscopic patterns observed in these diseases are generally less disease-specific than those in SSc, they may provide valuable information regarding microvascular involvement and disease severity.[4,6]

Early studies investigating nailfold capillaroscopy in BD reported the presence of microvascular abnormalities, suggesting that peripheral microvascular involvement may be a feature of the disease.[7,8] Despite these initial observations, the clinical significance of capillaroscopic findings and their relationship with disease characteristics remain insufficiently understood.

The present study aimed to evaluate nailfold capillaroscopic abnormalities in patients with BD compared with healthy controls using both qualitative and quantitative assessment methods, with blinded image evaluation. Furthermore, we investigated the associations between capillaroscopic findings and disease activity indices, clinical characteristics, and laboratory parameters.

Materials and Methods

Participants

This cross-sectional study was conducted at the Department of Rheumatology, Ankara University Faculty of Medicine, from March 2017 to February 2018. This study included 153 unselected consecutive patients from our specialized BD outpatient clinic. Eligible participants were aged ≥18 years and fulfilled the International Study Group for Behçet Disease classification criteria.[9] We randomly included 165 age- and gender-matched healthy individuals as the control group. Patients with concomitant rheumatic diseases, hyperthyroidism, diabetes mellitus, hypertension, chronic kidney disease, pregnancy, malignancy, or Raynaud syndrome were excluded from this study. The study was approved by the Ankara University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (approval no: 05-235-17, date: 13.03.2017) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. All participants gave written informed consent before participation.

Variables and Data Collection

The clinical activity of patients with BD was evaluated using both the Behçet disease current activity form (BDCAF) [10] and the Behçet syndrome activity score (BSAS).[11] Age, sex, comorbidities, body mass index (BMI), smoking history, and disease characteristics were noted. Patients with BD were categorized into subgroups according to their predominant organ involvement: mucocutaneous, ocular, vascular, neurological, and enteric. Capillaroscopy scores in patients with BD were assessed according to clinical subtype and disease activity over the preceding month. Capillaroscopic findings in patients with BD were compared with those in a healthy control group to assess their statistical significance. BDCAF, BSAS, and routine laboratory tests, including erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP), were used to assess whether there was a significant association between disease activity and capillaroscopic findings.

Capillaroscopic Assessment

Capillaroscopy was conducted in a sitting position at room temperature. Peanut oil was applied to the nailfold, and imaging was performed with a Dino-Lite Capillaroscope Pro 200 (MEDL4N Pro) at 200× magnification. For each participant, the following parameters were recorded: capillary density, capillary visibility, aneurysms, tortuosity, bushy capillaries, avascular areas, capillary count, dilated and giant capillaries, microhemorrhages, capillary branching, and disorganization of capillary architecture. A dilated capillary is defined as having a diameter greater than 20 μm, while a giant capillary has a diameter exceeding 50 μm. Capillary loss is identified when there are fewer than 9 capillaries per 1 mm linear segment, and an avascular area is defined as a gap larger than 500 μm between two capillaries. A microhemorrhage was defined as the presence of hemosiderin deposits outside the veins or hemorrhagic areas. Other morphological abnormalities were assessed based on appearance, including tortuous and bushy capillaries.

During capillaroscopy, two images were captured at every 1 mm interval along each finger of every participant, excluding the thumbs, resulting in 16 images per finger. Two experts (M.E.Y., M.T.) evaluated the images acquired during the examination in a double-blind manner. The capillaroscopic findings were assessed using both qualitative and quantitative grading methods.[12] A semi-quantitative analysis was performed to assess capillary abnormalities, including capillary loss, dilated capillaries, giant capillaries, microhemorrhages, capillary branching, and capillary irregularities. Capillaroscopic findings were evaluated on a 0-3 scale: 0 indicated no changes, 1 indicated involvement or loss of fewer than 33% of capillaries, 2 indicated involvement or loss of 33-66% of capillaries, and 3 indicated involvement or loss of more than 66% of capillaries. The score for the capillaroscopic finding was determined by calculating the arithmetic mean of the scores from the two images. For each capillaroscopic finding that was quantitatively scored, the scores for the four fingers on both hands were summed, the arithmetic mean was calculated, and the total score for that finding was determined. For each parameter, the main score was determined by computing the arithmetic mean of the assessments provided by the two specialists. A composite capillaroscopy score was calculated for each participant by averaging the final scores of capillaroscopic abnormalities evaluated semi-quantitatively. This score was used to summarize the overall burden of capillaroscopic abnormalities based on established semi-quantitative capillaroscopic assessment methods.[4,12]

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS version 21 (SPSS, Chicago, USA). Normality was assessed using histograms, probability plots, and Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Normally distributed variables are presented as mean ± standard deviation, and non-normal variables as median (range). Continuous variables were compared using Student's t-test or Mann-Whitney U test, and categorical variables were compared using chi-squared test or Fisher's exact test. Spearman's correlation was used to assess relationships between variables. Because the analyses were exploratory, no formal adjustment for multiple comparisons was performed. Statistical significance was defined as $p<0.05$.

Results

Demographic and Clinical Characteristics of the Participants

The study included 153 patients and 165 healthy controls. Baseline characteristics of patients with BD and healthy controls are shown in Table 1. Clinical characteristics and disease manifestations of patients with BD are shown in Table 2.

Capillaroscopic Assessment: Qualitative and Quantitative Results

Capillaroscopic findings in the patient and healthy groups were evaluated using both qualitative and quantitative methods. A qualitative assessment of capillary density, capillary visibility, aneurysms, tortuous and giant capillaries, and avascular areas did not reveal significant differences between the two groups. Bushy capillaries, dilated capillaries, and microhemorrhages were significantly more frequent (24.2%, 32%, and 39.2%, $p<0.001$, respectively) than in healthy controls (Figure 1). Additionally, quantitative scoring of nailfold capillaroscopic findings revealed that patients with BD had significantly higher scores for dilated capillaries, microhemorrhages, reduced capillary numbers, and capillary irregularities than those of healthy controls ($p<0.001$). The median (range) total capillaroscopy score was 0.16 (0-1.75) in patients versus 0 (0-0.50) in controls ($p<0.001$). Scores for giant capillaries and capillary branching did not differ significantly between groups.

Does Capillaroscopy Scoring Correlate with the Disease Features?

The relationship between clinical involvement and total capillaroscopy scores in BD patients was assessed. No significant

Table 1. Baseline characteristics of patients with Behçet's disease and healthy controls

Characteristic	Patient group (n=153)	Healthy group (n=165)	p-value
Age, years, mean (SD)	41.2 (11.4)	39.7 (8.2)	0.189
Male, n (%)	63 (41.2)	63 (38.2)	0.585
Body mass index, kg/m^2, mean (SD)	25.9 (5.1)	25.5 (4.3)	0.407
Smoker, n (%)	67 (43.8)	71 (43)	0.891
Age at diagnosis, years, mean (SD)	29 (8.8)	-	-
Disease duration, years, mean (SD)	12.1 (9.2)	-	-
BDCAF[a] score, mean (SD)	2.8 (1.5)	-	-
BSAS[b] score, mean (SD)	20.7 (14.1)	-	-
Colchicine use, n (%)	150 (98)	-	-
Immunosuppressive therapy, n (%)	56 (36.6)	-	-

[a]: Behçet's disease current activity form, [b]: Behçet's syndrome activity score, SD: Standard deviation

Table 2. Clinical characteristics and disease manifestations of patients with Behçet's disease		
Characteristic	**Throughout the disease course n (%)**	**Within the preceding 4 weeks n (%)**
Oral ulcer	153 (100)	98 (64.1)
Papulopustular lesion	119 (77.8)	64 (41.8)
Erythema nodosum	99 (64.7)	31 (20.3)
Genital ulcer	131 (85.6)	15 (9.8)
Arthralgia	119 (77.8)	93 (60.8)
Arthritis	25 (16.3)	9 (5.9)
Pathergy positivity[a]	71 (56.3)	-
Ocular involvement	64 (41.8)	14 (9.2)
Vascular involvement	54 (35.3)	1 (0.6)
Gastrointestinal involvement	4 (2.6)	-
Neurological involvement	12 (7.8)	-
[a]: The pathergy test was performed in 126 patients		

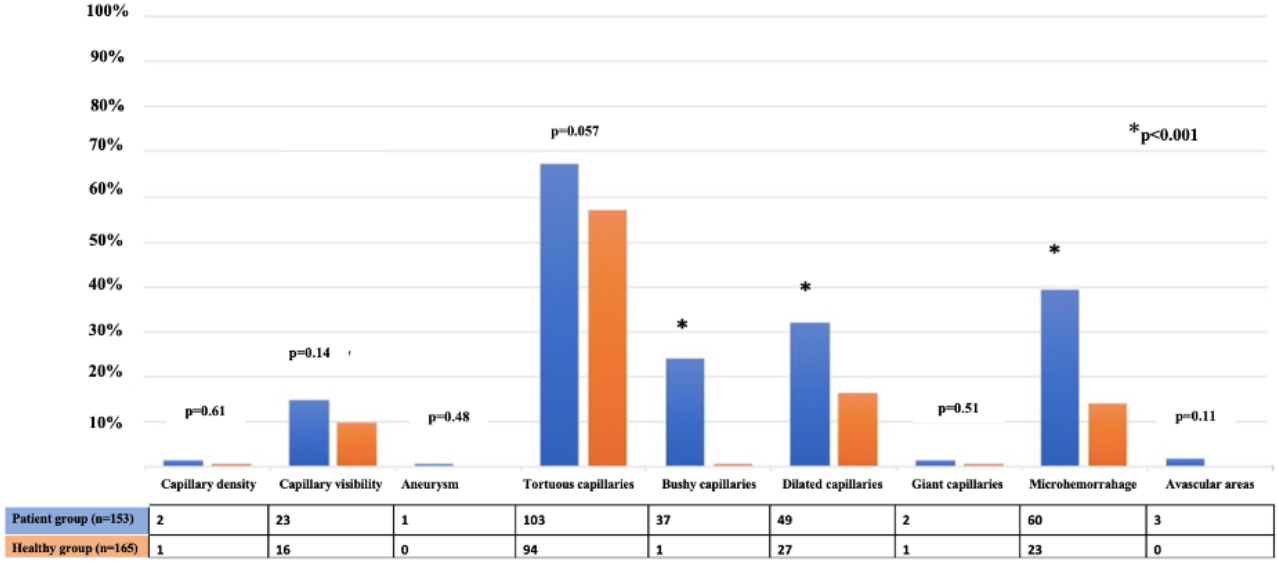


Figure 1. Qualitative evaluation of the capillaroscopic findings of the patient and healthy groups

associations were found, except for erythema nodosum. Total capillaroscopy scores were evaluated in relation to oral ulcers, erythema nodosum, papulopustular lesions, genital ulcers, and ocular involvement over the past four weeks, but no correlation with disease activity was observed (Table 3). Capillaroscopy scores were also not associated with age, sex, disease duration, ESR, CRP, BDCAF, or BSAS; however, a weak correlation with BMI was noted ($r=0.142$, $p<0.05$).

Discussion

In this study, we evaluated nailfold capillaroscopic findings in patients with BD and in healthy controls using both qualitative and quantitative methods. Our results demonstrated that dilated capillaries, bushy capillaries, and microhemorrhages were significantly more frequent in the BD group than in healthy controls. These abnormalities were consistently observed across both qualitative and quantitative assessments, suggesting that microvascular involvement is a prominent feature of BD.

Microvascular alterations in BD have been reported with varying prevalence and patterns. Early investigations by Wechsler et al.[7] documented nailfold capillaroscopic abnormalities in approximately 43% of patients with BD, whereas Vaiopoulos et al.[8] subsequently reported a markedly higher prevalence of 75%. Subsequent studies have produced conflicting findings regarding specific capillary morphologies. For example, Alan et al.[13] observed increased tortuosity and irregular shapes in BD but found no significant differences in microhemorrhages or giant capillaries compared with controls. In contrast, other reports noted a marked increase in capillary dilatation and microhemorrhages, although no significant avascular areas

Table 3. Total capillaroscopy scores of patients with Behçet disease according to their clinical involvements and activity			
Clinical involvement (n=present/absent)	Total capillaroscopy score		p-value
	Present	Absent	
Vascular involvement, median (range) (n=54/99)	0.19 (0-1.48)	0.13 (0-1.75)	0.814
Mean (SD)	0.28 (0.34)	0.3 (0.35)	-
Ocular involvement, median (range) (n=64/89)	0.19 (0-1.48)	0.13 (0-1.75)	0.358
Mean (SD)	0.32 (0.36)	0.27 (0.33)	-
Neurological involvement, median (range) (n=12/141)	0.19 (0-1.48)	0.13 (0-1.75)	0.222
Mean (SD)	0.38 (0.43)	0.28 (0.34)	-
Genital ulcer, median (range) (n=131/22)	0.19 (0-1.75)	0.13 (0-1.48)	0.121
Mean (SD)	0.31 (0.36)	0.16 (0.19)	-
Erythema nodosum, median (range) (n=99/54)	0.13 (0-1.75)	0.19 (0-1.48)	0.026
Mean (SD)	0.25 (0.32)	0.37 (0.38)	-
Papulopustular lesions, median (range) (n=119/34)	0.19 (0-1.75)	0.13 (0-1.2)	0.238
Mean (SD)	0.30 (0.35)	0.24 (0.33)	-
Active oral ulcers, median (range) (n=98/55)	0.16 (0-1.75)	0.16 (0-1.48)	0.620
Mean (SD)	0.28 (0.35)	0.30 (0.34)	-
Active erythema nodosum, median (range) (31/122)	0.13 (0-1.44)	0.19 (0-1.75)	0.096
Mean (SD)	0.21 (0.32)	0.31 (0.35)	-
Active papulopustular lesions, median (range) (n=64/89)	0.16 (0-1.44)	0.16 (0-1.75)	0.978
Mean (SD)	0.26 (0.29)	0.31 (0.38)	-
Active genital ulcers, median (range) (n=15/138)	0.31 (0-0.88)	0.14 (0-1.75)	0.602
Mean (SD)	0.30 (0.30)	0.29 (0.35)	-
Active ocular involvement, median (range) (n=14/139)	0.16 (0-0.69)	0.16 (0-1.75)	0.659
Mean (SD)	0.21 (0.21)	0.30 (0.36)	-
SD: Standard deviation			

were detected.[14,15] Our results are consistent with the latter and demonstrate significantly higher frequencies of dilated capillaries, bushy capillaries, and microhemorrhages in the BD. We observed no significant differences regarding avascular areas, giant capillaries, tortuosity, or aneurysms. In our study, the microhemorrhage rate was 39.2%, slightly higher than the previously reported range (4.9-36%), while the rate of dilated capillaries was 32%, within the reported range (26-56%).[13,14,16] Differences among studies likely reflect variations in sample size, magnification, scoring methods, and observer interpretation. Overall, dilated capillaries and microhemorrhages are prominent capillaroscopic findings in BD and may reflect disease-associated microvascular damage.

While qualitative descriptions of capillaroscopic findings in BD exist, objective, quantitative data are lacking in the literature. In this study, quantitative analysis demonstrated that the frequencies of dilated capillaries, microhemorrhages, capillary loss, capillary irregularity, as well as the total capillaroscopy score, were significantly higher in patients with BD than in healthy controls. Moreover, dilated capillaries and microhemorrhages, which have been reported to be more prevalent in qualitative assessments of patients with BD, were also found to be significantly increased when assessed quantitatively.

Several studies have investigated the potential relationship between capillaroscopic abnormalities and clinical features of BD. Vaiopoulos et al.[8] demonstrated an association between capillaroscopic findings and skin lesions, arthritis, arthralgia, and pathergy test positivity. Movasat et al.[16] found that the presence of dilated capillaries was significantly associated with hypertension, pathergy test negativity, superficial phlebitis, and younger age at disease onset. Microhemorrhages have been linked to joint symptoms in some cohorts[16], while other data suggest that the presence of microhemorrhages and "crossing" capillaries are specifically associated with uveitis.[17] Furthermore, patients presenting with two or more qualitative abnormalities appear more predisposed to major vascular involvement.[18] In contrast to the aforementioned studies, other research has failed to establish a clear link between capillaroscopic patterns and the clinical phenotype of the disease.[15] In our study, capillaroscopy scores were not significantly associated with clinical signs, except for erythema nodosum. This finding may be associated with a localized microvascular pattern linked to cutaneous neutrophilic vasculitis.

Another important question is whether disease activity influences capillaroscopic changes. In our study, we investigated this association using two distinct measures of disease activity.

The patients' mean BDCAF score was 2.8±1.5, and their mean BSAS score was 20.7±14.1. No significant correlation was found between the total capillaroscopy score and either of the disease activity indices. This is in line with the study by Akman et al.[14], which also reported no relationship between capillaroscopic findings and disease activity.

One of the notable findings of our study is that although capillaroscopic abnormalities were significantly more frequent in patients with BD, the total capillaroscopy score was not associated with disease activity indices or with most clinical features, except erythema nodosum. These findings suggest that nailfold capillaroscopic abnormalities may reflect underlying microvascular changes rather than short-term fluctuations in disease activity. Persistent endothelial dysfunction, repeated vascular inflammatory processes, and structural vascular alterations may contribute to persistent capillaroscopic abnormalities even in the absence of active clinical inflammation.

Study Limitations

The study has several limitations. First, its cross-sectional design precluded the assessment of the prognostic value of nailfold capillaroscopic abnormalities. Second, treatment exposure was not evaluated and may have influenced the findings. Third, occupational factors such as repetitive hand trauma or vibration exposure were not systematically recorded. Fourth, interobserver reliability was not formally assessed. Finally, no correction for multiple comparisons was applied because the analyses were exploratory. Despite these limitations, the study has notable strengths. The number of participants in both the patient and healthy control groups was substantially higher than that in previous studies, and capillaroscopic findings were analyzed using qualitative and quantitative approaches.

Conclusion

In conclusion, our findings suggest that nailfold capillaroscopy can detect microvascular abnormalities in patients with BD, even in the absence of clear associations with current disease activity or most clinical manifestations. These observations support the concept that capillaroscopic abnormalities may reflect chronic microvascular remodeling rather than active inflammation. Prospective longitudinal studies are needed to determine their prognostic significance and potential role in clinical practice.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Ankara University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (approval no: 05-235-17, date: 13.03.2017) and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

Informed Consent: All participants gave written informed consent before participation.

Footnotes

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: R.Y., M.E.Y., M.T., A.A., T.M.T., G.K., Concept: R.Y., M.E.Y., M.T., A.A., T.M.T., G.K., Design: R.Y., M.E.Y., M.T., A.A., T.M.T., G.K., Data Collection and Processing: R.Y., M.E.Y., M.T., Analysis or Interpretation: R.Y., M.E.Y., M.T., A.A., T.M.T., G.K., Literature Search: R.Y., M.E.Y., M.T., Writing: R.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial disclosures.

References

1. Üsküdar Cansu D, Korkmaz C. Age-related immunosenescence in Behçet's disease. Rheumatol Int. 2022;42:1513-22.
2. Yazici Y, Hatemi G, Bodaghi B, et al. Behçet syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2021;7:67.
3. Bettiol A, Alibaz-Oner F, Direskeneli H, et al. Vascular Behçet syndrome: from pathogenesis to treatment. Nat Rev Rheumatol. 2023;19:111-26.
4. Smith V, Ickinger C, Hysa E, et al. Nailfold capillaroscopy. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2023;37:101849.
5. Hong C, Xiang L, Saffari SE, Low AH. Nailfold capillaroscopy for the early diagnosis of the scleroderma spectrum of diseases in patients without Raynaud's phenomenon. J Scleroderma Relat Disord. 2022;7:144-50.
6. Vanhaecke A, Cutolo M, Distler O, et al. Nailfold capillaroscopy in SSc: innocent bystander or promising biomarker for novel severe organ involvement/progression? Rheumatology (Oxford). 2022;61:4384-96.
7. Wechsler B, Le TH, Mouthon JM, Cabane J, Godeau P. Aspects capillaroscopiques péri-unguéaux au cours de la maladie de Behcet. A propos de 30 observations [Periungual capillaroscopic aspects in Behçet's disease. Apropos of 30 cases]. Ann Dermatol Venereol. 1984;111:543-50. French.
8. Vaiopoulos G, Pangratis N, Samarkos M, et al. Nailfold capillary abnormalities in Behçet's disease. J Rheumatol. 1995;22:1108-11.
9. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet. 1990;335:1078-80.
10. Hamuryudan V, Fresko I, Direskeneli H, et al. Evaluation of the Turkish translation of a disease activity form for Behçet's syndrome. Rheumatology (Oxford). 1999;38:734-6.
11. Yilmaz S, Simsek I, Cinar M, et al. Patient-driven assessment of disease activity in Behçet's syndrome: cross-cultural adaptation, reliability and validity of the Turkish version of the Behçet's Syndrome Activity Score. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(3 Suppl 77):77-83.
12. Cutolo M, Smith V, Sulli A, editors. Atlas of capillaroscopy in rheumatic diseases. 1st ed. Milan: Elsevier; 2010. p. 77-86.
13. Alan S, Balkarlı A, Tuna S, et al. The nailfold videocapillaroscopy findings of Behçet's syndrome. Dermatol Sin. 2016;34:74-7.

14. Akman Y, Öztürk P, Mülayim MK, Yülek T, Akman O. Behçet hastalığının tırnak kıvrım kapiller sisteminin videodermatoskop ile değerlendirilmesi. Dermatoz. 2016;7:1-6. Turkish.

15. Aytekin S, Yuksel EP, Aydin F, et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet disease, performed using videodermoscopy. Clin Exp Dermatol. 2014;39:443-7.

16. Movasat A, Shahram F, Carreira PE, et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet's disease, analysis of 128 patients. Clin Rheumatol. 2009;28:603-5.

17. Zontul S, Inanç E, Can A, et al. Can nailfold capillaroscopy findings be a marker for uveitis in Behçet's syndrome? Clin Exp Rheumatol. 2025;43:1742-7.

18. Mercadé-Torras JM, Guillén-Del-Castillo A, Buján S, Solans-Laque R. Nailfold videocapillaroscopy abnormalities and vascular manifestations in Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2024;42:2065-70.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Original Article / Orijinal Araştırma

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.03164
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):302-308

Fatherhood concerns and reproductive awareness in ankylosing spondylitis and Behçet's disease: A cross-sectional study

Ankilozan spondilit ve Behçet hastalığında babalık kaygıları ve reprodüktif farkındalık: Kesitsel bir çalışma

Andaç Komaç, Öznur Sadioğlu Çağdaş, Senar Şan, Duygu Temiz Karadağ, Ayten Yazıcı, Ayşe Çefle

Kocaeli University Faculty of Medicine, Division of Rheumatology, Kocaeli, Türkiye

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate fatherhood planning, fatherhood-related concerns, and paternal medication awareness among men with ankylosing spondylitis (AS) and Behçet's disease (BD) and to explore factors associated with these concerns, including disease activity, anxiety, and depressive symptoms.

Methods: This cross-sectional survey included male patients with AS according to the 1984 Modified New York criteria and with BD according to the 1990 International Study Group for Behçet's Disease criteria. Participants completed a 12-item questionnaire assessing paternal history, fatherhood planning, awareness of medication use during conception, and fatherhood-related concerns. Disease activity was assessed using Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein for AS and Behçet Syndrome Activity Score for BD. Anxiety and depressive symptoms were assessed using the anxiety (HADS-A) and depression (HADS-D) subscales of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Between-group comparisons and exploratory within-disease analyses were performed.

Results: A total of 145 men were included: 99 with AS and 46 with BD. Mean age and disease duration were similar between groups. Of relevant respondents, 42.6% had consulted a rheumatologist before conception, whereas only 15.9% of the overall cohort knew whether their medications could harm the fetus/child. Nevertheless, 76.6% of respondents would consult a physician before future conception. Fear of disease transmission to offspring (67.6%) was the most frequent concern while 32.4% feared difficulty caring for a child because of their disease. In AS, depressive symptoms were associated with specific fatherhood-related concerns, whereas disease activity and structural findings were not associated with these concerns. In BD, no associations with disease-related factors, anxiety, or depressive symptoms remained significant after correction for multiple comparisons.

Conclusion: Men with AS and BD have substantial unmet needs regarding reproductive counseling, particularly concerning paternal medication awareness and fears of disease transmission. The high willingness to seek

Özet

Amaç: Bu çalışmada, ankilozan spondilit (AS) ve Behçet hastalığı (BH) olan erkeklerde babalık planlaması, babalıkla ilişkili kaygılar ve paternal ilaç kullanımına ilişkin farkındalığın değerlendirilmesi; ayrıca hastalık aktivitesi, anksiyete ve depresif belirtiler dahil olmak üzere bu kaygılarla ilişkili faktörlerin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Kesitsel anket çalışmasına, 1984 Modifiye New York kriterlerine göre AS ve 1990 Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre BH tanısı alan erkek hastalar dahil edildi. Katılımcılara babalık öyküsü ve planlaması, konsepsiyon döneminde ilaç kullanımına ilişkin farkındalık ve babalıkla ilişkili kaygıları değerlendiren 12 soruluk bir anket uygulandı. Hastalık aktivitesi AS hastalarında Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru-C-reaktif protein, BH hastalarında Behçet Sendromu Aktivite Skalası ile değerlendirildi. Anksiyete ve depresif belirtiler, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği'nin (HADS) sırasıyla anksiyete (HADS-A) ve depresyon (HADS-D) alt ölçekleri kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar ve her hastalık grubu için keşifsel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 145 erkek dahil edildi: 99'u AS'li, 46'sı ise BH'liydi. Ortalama yaş ve hastalık süresi gruplar arasında benzerdi. İlgili soruyu yanıtlayanların %42,6'sı konsepsiyon öncesinde bir romatoloğa danışmışken, tüm kohortun yalnızca %15,9'u kullandıkları ilaçların fetüse/çocuğa zarar verip veremeyeceğini biliyordu. Buna karşın, %76,6'sı gelecekteki bir konsepsiyon öncesinde hekime danışacağını belirtti. En sık bildirilen kaygı, hastalığın çocuğa geçmesi korkusuydu (%67,6); %32,4'ü ise hastalıkları nedeniyle çocuk bakımında güçlük yaşamaktan endişe duyuyordu. AS grubunda depresif belirtiler babalıkla ilişkili bazı kaygılarla ilişkiliyken, hastalık aktivitesi ve yapısal bulgularla ilişki saptanmadı. BH grubunda hastalıkla ilişkili faktörler, anksiyete veya depresif belirtilerle saptanan ilişkilerin hiçbiri çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrasında anlamlılığını korumadı.

Sonuç: AS ve BH olan erkeklerde, özellikle ilaç kullanımına ilişkin farkındalık ve hastalığın çocuğa geçmesine yönelik kaygılar açısından reprodüktif danışmanlık konusunda önemli karşılanmamış gereksinimler

Correspondence / İletişim: Andaç Komaç Asst. Prof.,
Kocaeli University Faculty of Medicine, Division of Rheumatology, Kocaeli, Türkiye
E-mail: andac.d@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7973-1687
Received / Geliş Tarihi: 18.05.2026 **Accepted / Kabul Tarihi:** 11.11.2026 **Epub:** 11.11.2026 **Publication Date / Yayın Tarihi:** 19.11.2026

Cite this article as / Atıf: Komaç A, Sadioğlu Çağdaş Ö, Şan S, Temiz Karadağ D, Yazıcı A, Çefle A. Fatherhood concerns and reproductive awareness in ankylosing spondylitis and Behçet's disease: a cross-sectional study. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):302-308

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society for Rheumatology.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

Abstract

medical advice before future conception highlights an opportunity for proactive reproductive counseling in routine rheumatology care.

Keywords: Ankylosing spondylitis, Behçet's disease, fatherhood, reproductive counseling, anxiety, depression

Özet

bulunmaktadır. Gelecekteki bir konsepsiyon öncesinde tıbbi danışmanlık alma isteğinin yüksek olması, rutin romatoloji pratiğinde proaktif reprodüktif danışmanlık için önemli bir fırsat sunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, Behçet hastalığı, babalık, üreme danışmanlığı, anksiyete, depresyon

Introduction

Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that predominantly affects men, typically with onset before the age of 40, and is characterized by involvement of the sacroiliac joints and spine. In addition to axial manifestations, peripheral and extra-articular features contribute to the overall disease burden.[1] Behçet's disease (BD) is a multisystem vasculitis characterized by recurrent oral and genital ulcers, ocular involvement, and various systemic manifestations, including vascular and neurological involvement. Although BD affects both sexes, young men tend to have a more severe disease course. Disease onset typically occurs in the second to fourth decades of life.[2]

Men living with chronic inflammatory rheumatic diseases may face several reproductive health challenges. Reduced fertility and impaired reproductive capacity have been reported in men with inflammatory arthritis. Moreover, concerns related to disease activity, long-term prognosis, and treatment exposure may influence decisions regarding fatherhood, including delaying parenthood or planning smaller families.[3]

Despite these potential challenges, reproductive health discussions in rheumatology have traditionally focused on women, and fatherhood planning in men remains relatively under-addressed in routine clinical care. Current international recommendations emphasize that men with rheumatic diseases should also receive individualized counseling regarding medication use in the peri-conception period.[4-6] However, limited awareness and uncertainty regarding paternal medication safety may complicate reproductive decision-making.[7]

Beyond medical considerations, psychosocial factors are also likely to shape fatherhood planning. Men with chronic inflammatory diseases may worry about transmitting their disease to their children, being unable to care for a child due to pain, fatigue, or disability, or experiencing worsening disease in the context of parenting responsibilities.[8,9]

Although AS and BD frequently affect individuals during their reproductive years and require long-term immunomodulatory treatment, data specifically addressing fatherhood planning, paternal awareness of medication, and parenting-related concerns among men with these conditions remain limited. In this study, we aimed to evaluate fatherhood planning attitudes, paternal medication awareness, and parenting-related concerns in men with AS and BD, and to explore their associations with disease-related factors and anxiety and depressive symptoms.

Materials and Methods

This cross-sectional survey was conducted in a tertiary rheumatology outpatient clinic. Adult male patients (≥18 years) diagnosed with AS according to the 1984 Modified New York criteria or with BD according to the 1990 International Study Group criteria were consecutively recruited during routine visits.[10,11]

Ethical approval was obtained from the Kocaeli University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (approval no: KÜ GOKAEK-2022/15.04, project no: 2022/245, date: 15.09.2022). Written informed consent was obtained from all patients.

Participants completed a 12-item questionnaire developed by the investigators for this study to assess reproductive history, parenthood planning, pre-conception consultation with the rheumatologist, awareness of medications during the conception period, and parenting-related concerns. The questionnaire was designed as a descriptive survey rather than a psychometric scale, and no composite score was calculated. Formal psychometric validation, including pilot testing, test-retest reliability, and assessment of internal consistency, was not performed.

Statistical Analysis

Demographic and clinical data, disease duration, smoking exposure, and current treatments were recorded. For BD, major organ involvement was documented; for AS, imaging features were recorded. Disease activity was assessed using Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein (ASDAS-CRP) in AS[12] and Behçet Syndrome Activity Score (BSAS) in BD.[13] Anxiety and depressive symptoms were evaluated using hospital anxiety and depression scale-anxiety (HADS-A) and HADS-depression (HADS-D).[14]

Continuous variables were presented as mean ± standard deviation or median [interquartile range] and compared using Student's t-test or the Mann-Whitney U test, as appropriate. Categorical variables were compared using the chi-square test or, when appropriate, an exact test; exact tests were used when expected cell counts were small. $p<0.05$ was considered statistically significant. Given the exploratory nature of the within-disease analyses and the number of comparisons

performed, the Benjamini-Hochberg procedure was additionally applied to control the false discovery rate.

Results

A total of 145 male patients were included: 99 with AS and 46 with BD. The mean age was 40.5±8.45 years in the AS group and 39.5±8.62 years in the BD group, while the mean disease duration was 12.1±6.73 and 10.5±7.79 years, respectively. The median number of children was 2 [0-2] in both groups. Corticosteroids were used by 2.0% of patients with AS and 34.8% of those with BD, while anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy was used by 82.8% of patients with AS and 15.2% of those with BD. In the BD group, colchicine (73.9%) and azathioprine (67.4%) were commonly used.

Disease activity in AS, categorized by ASDAS-CRP, was inactive in 19.2% of patients, low in 40.4%, high in 28.3%, and very high in 12.1%. In the AS group, sacroiliitis grades were predominantly 3-4. Grade 2 sacroiliitis was observed in 14.1-15.2% of patients, grade 3 in 40.4-42.4% of patients, and grade 4 in 42.4-43.4% of patients. Syndesmophytes were present in 42.4% of AS patients. In the BD group, mucocutaneous involvement was observed in 97.8% of patients. Notably, vascular (41.3%) and ocular (39.1%) involvement were also frequent, suggesting a BD cohort characterized by prominent clinically significant organ involvement. Articular involvement (17.4%), gastrointestinal involvement (8.7%), and neurological involvement (6.5%) were less common. Mean BSAS was 10.6±12.3 (Table 1).

Table 1. Baseline characteristics and clinical features of the study groups

	AS (n=99)	BD (n=46)
Age	40.5±8.45	39.5±8.62
Education duration (years)	10.4±3.28	10.2±3.23
Disease duration (years)	12.1±6.73	10.5±7.79
Smoking (pack-years)	5 (0-17.5)	0 (0-3)
Alcohol use, n (%)	12 (12.1%)	5 (10.9%)
Regular exercise, n (%)	42 (42.4%)	16 (34.8%)
Marital status, n (%)	92 (92.9%)	38 (82.6%)
Number of children	2 [0-2]	2 [0-2]
NSAIDs	33 (33.3%)	-
Steroids	2 (2%)	16 (34.8%)
Sulfasalazine	5 (5.1%)	1 (2.2%)
Methotrexate	1 (1%)	-
Colchicine	-	34 (73.9%)
Azathioprine	-	31 (67.4%)
Cyclosporine	-	1 (2.2%)
Anti-TNF therapy	82 (82.8%)	7 (15.2%)
Secukinumab	3 (3%)	-
ASDAS-CRP	2.06±0.99	-
ASDAS-CRP categories (inactive/low/high/very high), n (%)	19 (19.2)/40 (40.4)/28 (28.3)/12 (12.1)	-
BSAS	-	10.6±12.3
HADS-A	6.52±4.22	5.98±3.54
HADS-A category (normal/borderline/abnormal), (%)	53 (55.2)/29 (30.2)/14 (14.6)*	34 (73.9)/6 (13.0)/6 (13.0)
HADS-D	6.02±4.25	6.41±3.56
HADS-D category (normal/borderline/abnormal), (%)	66 (68.8)/16 (16.7)/14 (14.6)*	30 (65.2)/11 (23.9)/5 (10.9)
Syndesmophyte presence, n (%)	42 (42.4%)	-
BD involvements, n (%)	-	Mucocutaneous 45 (97.8%) Articular 8 (17.4%) Gastrointestinal 4 (8.7%) Ocular 18 (39.1%) Vascular 19 (41.3%) Neurologic 3 (6.5%)

Values are shown as mean ± SD, median (IQR), or n (%). *HADS data were available for 96 of 99 patients with AS
AS: Ankylosing spondylitis, ASDAS-CRP: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score-C-reactive protein, BD: Behçet's disease, BSAS: Behçet Syndrome Activity Score, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, IQR: Interquartile range, NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug, SD: Standard deviation, TNF: Tumor necrosis factor

Overall, 39.3% of participants reported having a child after diagnosis (Q1). Among patients who conceived after diagnosis, treatment at the time of conception differed between the AS and BD groups: biologic treatment was more frequent in AS, whereas non-biologic treatment was more frequent in BD (Q2, p=0.002). Among respondents to the relevant item, 42.6% had consulted a rheumatologist before conception (Q3). Child health problems (Q4, 8.9%) and pregnancy complications (Q5, 14.5%) were uncommon. Approximately one-quarter of participants (24.1%) reported planning to have children (Q6), while 9.7% believed that their disease might affect their ability to become fathers (Q7), and 8.3% believed that medications might affect their ability to become fathers (Q8). Only 15.9% reported knowing whether their medications could harm the fetus/child (Q9), whereas 76.6% stated that they would consult a physician before a future conception (Q10). Fear that the child might develop the disease was the most frequently reported fatherhood-related concern (Q11, 67.6%), while 32.4% reported fear of difficulty in caring for a child because of their disease (Q12). The distribution of responses to Q11 differed between AS and BD (p=0.041), largely because the BD group had a higher proportion of "not sure" responses, whereas the proportion of "yes" responses was similar between the groups (Table 2).

Additional subgroup analyses were performed to explore potential clinical and psychological determinants of fatherhood-related concerns within each disease group.

In the AS group, no significant associations were observed between questionnaire items Q6-Q12 and disease activity, presence of syndesmophytes, or radiographic sacroiliitis grade. The HADS-A category was associated with fear that the child might develop the disease (Q11; Fisher's exact p=0.046) and with fear of difficulty in caring for a child due to the disease (Q12; Fisher's exact p=0.012). HADS-D category was associated with fear that the disease might affect the ability to become a father (Q7; Fisher's exact p=0.039), fear that the child might develop the disease (Q11; Fisher's exact p=0.006), and fear that caring for a child would be difficult due to the disease (Q12; Fisher's exact p=0.001). After the Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons, only the associations of HADS-D with Q11 and Q12 remained statistically significant.

Table 3 presents the exploratory evaluation of questionnaire items Q6-Q12 in the BD group, stratified by major organ involvement. Nominal associations were observed between Q8 and ocular involvement (p=0.024) and neurological involvement (p=0.028). No other significant associations were observed between major organ involvement and questionnaire responses.

Table 2. Parenthood planning questionnaire results

Item	Total (n=145)	AS (n=99)	BD (n=46)	p
Q1. Child after diagnosis (yes)	57 (39.3)	42 (42.4)	15 (32.6)	0.260
Q2. Treatment at conception*				
Non-biologic	23/55 (41.8)	12/41 (29.3)	11/14 (78.6)	**0.002**
Biologic	28/55 (50.9)	26/41 (63.4)	2/14 (14.3)	
None	4/55 (7.3)	3/41 (7.3)	1/14 (7.1)	
Q3. Consulted rheumatologist before conception (yes)*	23/54 (42.6)	17/41 (41.5)	6/13 (46.2)	0.766
Q4. Child health problems (yes)*	5/56 (8.9)	3/43 (7.0)	2/13 (15.4)	0.580
Q5. Pregnancy complications (yes)*	8/55 (14.5)	7/42 (16.7)	1/13 (7.7)	0.664
Q6. Planning children (yes/no/not sure)	35 (24.1)/89 (61.4)/21 (14.5)	25 (25.3)/60 (60.6)/14 (14.1)	10 (21.7)/29 (63.0)/7 (15.2)	0.898
Q7. Disease may affect fatherhood (yes/no/not sure)	14 (9.7)/114 (78.6)/17 (11.7)	8 (8.1)/79 (79.8)/12 (12.1)	6 (13.0)/35 (76.1)/5 (10.9)	0.638
Q8. Medications may affect fatherhood (yes/no/not sure)	12 (8.3)/91 (62.8)/42 (29.0)	7 (7.1)/67 (67.7)/25 (25.3)	5 (10.9)/24 (52.2)/17 (37.0)	0.198
Q9. Knows drugs can harm fetus/child (yes/no/not sure)	23 (15.9)/99 (68.3)/23 (15.9)	14 (14.1)/73 (73.7)/12 (12.1)	9 (19.6)/26 (56.5)/11 (23.9)	0.095
Q10. Would consult physician before conception (yes/no/not sure)	111 (76.6)/19 (13.1)/15 (10.3)	81 (81.8)/11 (11.1)/7 (7.1)	30 (65.2)/8 (17.4)/8 (17.4)	0.070
Q11. Fear of child developing disease (yes/no/not sure)	98 (67.6)/29 (20.0)/18 (12.4)	68 (68.7)/23 (23.2)/8 (8.1)	30 (65.2)/6 (13.0)/10 (21.7)	**0.041**
Q12. Fear of difficulty caring for child (yes/no/not sure)	47 (32.4)/79 (54.5)/19 (13.1)	35 (35.4)/53 (53.5)/11 (11.1)	12 (26.1)/26 (56.5)/8 (17.4)	0.401

*Indicates questions applicable to specific subgroups; percentages are based on available responses. Values are presented as n (%), unless otherwise indicated. Q2 and Q3 were evaluated among participants who conceived after diagnosis. Q4 and Q5 were answered only by participants with children; denominators represent the number of participants with available responses for each item. For subgroup-specific items, values are presented as n/N (%)
AS: Ankylosing spondylitis, BD: Behçet's disease

Table 3. Associations between Behçet's disease involvement and questionnaire items (Q6-Q12)						
	Mucocutaneous	Articular	Ocular	Gastrointestinal	Vascular	Neurological
Q6	1.000	0.729	0.686	0.188	0.835	0.171
Q7	1.000	0.659	0.877	0.129	0.883	0.069
Q8	0.478	0.451	**0.024**	0.559	0.696	**0.028**
Q9	1.000	1.000	0.846	0.484	0.278	0.572
Q10	1.000	0.527	0.117	0.263	0.377	0.733
Q11	1.000	0.716	0.335	0.423	0.374	0.067
Q12	1.000	0.201	0.840	1.000	0.331	0.743

p-values were unadjusted and calculated using Fisher's exact test. The Benjamini-Hochberg procedure was applied to account for multiple comparisons; none of the associations remained statistically significant after FDR correction
FDR: False discovery rate

BSAS scores differed according to responses to Q8 (p=0.012), while HADS-D category was associated with responses to Q9 (p=0.030) and Q11 (p=0.038). No significant associations were observed between HADS-A category and questionnaire responses. None of these associations remained statistically significant after Benjamini-Hochberg correction for multiple comparisons. Given the small number of patients with neurological involvement (n=3), these findings should be interpreted cautiously.

In age-stratified analyses of the overall cohort (<40 vs. ≥40 years), among patients aged <40 years, AS patients more frequently reported planning to have children (Q6) (p<0.001) and consulting a physician before attempting conception (Q10) (p=0.040), whereas fear that the disease may prevent fatherhood (Q7) was more frequent in BD patients (p=0.007).

Discussion

In this cross-sectional study, we evaluated fatherhood planning, paternal medication awareness, and parenting-related concerns among men with AS and BD. Our findings demonstrate important gaps in reproductive counseling and medication-related knowledge and substantial concerns regarding disease transmission and future parenting.

One of the most notable findings was the limited use of preconception counseling. Among respondents to the relevant item, only 42.6% reported having consulted a rheumatologist before conception. Furthermore, only 15.9% of the cohort reported knowing whether their medications could harm a fetus or a child. In contrast, 76.6% stated that they would consult a physician before a future conception. This discrepancy between previous counseling experience and willingness to seek future medical advice suggests an important opportunity for rheumatologists to address reproductive health more proactively. Current recommendations emphasize individualized counseling for men with rheumatic diseases during the peri-conception period, particularly regarding the reproductive safety of antirheumatic medications.[4-7]

Concerns about fatherhood extended beyond medication safety. Fear that the child might develop the disease was the most frequently reported concern, affecting 67.6% of participants. In addition, 32.4% reported fear of having difficulty caring for a child because of their disease, although only 9.7% believed that the disease might affect their ability to become fathers. These findings suggest that concerns about heredity and future parenting responsibilities may be more prominent than concerns about the ability to achieve fatherhood. Previous studies have similarly shown that men with inflammatory rheumatic diseases may experience uncertainty regarding heredity, reproductive health, and their future role as parents, which may influence family-planning decisions.[8,9]

Uncertainty regarding medication use also remains clinically relevant. Although only 8.3% of participants believed that their medications might affect their ability to become fathers, 29.0% were unsure, indicating substantial uncertainty concerning paternal treatment exposure. Current evidence is generally reassuring for several commonly used antirheumatic treatments in men, particularly TNF inhibitors. Studies evaluating pregnancy outcomes among partners of men exposed to TNF inhibitors have not demonstrated an increased risk of adverse pregnancy outcomes, while available studies have not shown clinically relevant impairment of sperm quality associated with TNF inhibitor therapy.[15-19] Providing patients with evidence-based information regarding paternal medication exposure may therefore help reduce uncertainty and support informed reproductive decision-making.[4-7,19]

Exploratory analyses in BD identified nominal associations between ocular and neurological involvement and concerns about the potential effects of medications on fatherhood (Q8). BSAS scores also differed according to responses to Q8, suggesting a possible relationship between disease activity and medication-related concerns. However, none of these associations remained statistically significant after correction for multiple comparisons, which may reflect, in part, the limited sample size of the BD group (n=46). Moreover, neurological involvement was present

in only three patients, further limiting the robustness of the subgroup analyses. Therefore, these findings should be interpreted cautiously and considered hypothesis-generating. Although overall fertility in BD has generally been reported to be comparable to that of the general population, concerns regarding treatment-related gonadotoxicity may still influence reproductive decision-making, particularly in patients exposed to potentially gonadotoxic agents.[20,21]

In AS, fatherhood-related concerns were not associated with ASDAS-CRP, syndesmophyte presence, or radiographic sacroiliitis grade. In contrast, depressive symptoms were associated with specific fatherhood-related concerns; the associations between HADS-D and fear of disease transmission to the child (Q11) and difficulty caring for a child (Q12) remained significant after correction for multiple comparisons. Anxiety and depressive symptoms are common in axial spondyloarthritis and have been associated with greater disease burden and poorer patient-reported outcomes.[22,23] Although parenting-related concerns in men with rheumatic diseases remain relatively understudied, previous research has identified issues related to disease heritability, medication effects on offspring, and the ability to fulfill parenting responsibilities owing to pain, fatigue, or disability. Such issues may also be infrequently addressed during routine rheumatology care, highlighting an unmet need for reproductive and parenting-related information among male patients.[9]

Sexual dysfunction may represent an additional burden in this context. Meta-analytic data indicate a higher prevalence of erectile dysfunction among men with AS compared with healthy controls.[24] Similarly, impaired sexual function has been reported in men with BD and has been associated with anxiety and depressive symptoms and poorer quality of life.[25] These difficulties may further contribute to fatherhood-related concerns and reproductive decision-making, even when biological fertility is not clearly impaired.

Study Limitations

This study has several limitations. Its cross-sectional, single-center design limits causal interpretation and generalizability. The relatively small sample size, particularly in the BD group and specific organ involvement subgroups, limited the statistical power of the exploratory analyses. Fatherhood-related concerns were self-reported, and detailed biological fertility parameters and partner-related factors were not assessed. In addition, the 12-item questionnaire was developed specifically for this study and did not undergo formal psychometric validation or pilot testing, which should be considered when interpreting the findings.

Taken together, our findings indicate a clear gap between reproductive information needs and the provision of counseling among men with AS and BD. The low level of paternal medication awareness, despite a high willingness among fathers to seek medical advice before future conception, suggests that reproductive health could be discussed more proactively in routine rheumatology care. In AS, the associations between depressive symptoms and specific fatherhood-related concerns further suggest that reproductive counseling should consider not only medication safety but also patients' concerns regarding disease transmission and future parenting responsibilities. Individualized, evidence-based counseling may therefore facilitate informed reproductive decision-making among men with chronic inflammatory rheumatic diseases.[4-7,19]

Conclusion

Men with AS and BD have important unmet needs in reproductive counseling, particularly the safety of paternal medications and the risk of disease transmission to offspring. Despite limited medication-related knowledge and previous preconception counseling, most participants expressed a willingness to seek medical advice before future conception. Integrating individualized reproductive counseling into routine rheumatology care may help address these informational needs and support informed fatherhood planning.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval was obtained from the Kocaeli University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (approval no: KÜ GOKAEK-2022/15.04, project no: 2022/245, date: 15.09.2022).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all patients.

Footnotes

This study was previously presented as an oral presentation at a national rheumatology meeting (Spondiloartritler 2024).

Authorship Contributions

Concept: A.K., Ö.S.Ç., A.Y., A.Ç., Design: A.K., Data Collection and Processing: A.K., Ö.S.Ç., S.Ş., Analysis or Interpretation: A.K., D.T.K., A.Y., A.Ç., Literature Search: A.K., Writing: A.K., Ö.S.Ç., D.T.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial disclosures.

Declaration on the Use of Artificial Intelligence (AI): Artificial intelligence tools was used for language editing of this manuscript.

References

1. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390:73-84.
2. Hatemi G, Seyahi E, Fresko I, Talarico R, Hamuryudan V. One year in review 2020: Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2020;38(Suppl 127):3-10.
3. Perez-Garcia LF, Röder E, Goekoop RJ, et al. Impaired fertility in men diagnosed with inflammatory arthritis: results of a large multicentre study (iFAME-Fertility). Ann Rheum Dis. 2021;80:1545-52.
4. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72:461-88.
5. Russell MD, Dey M, Flint J, et al.; BSR Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford). 2023;62:e48-88. Erratum in: Rheumatology (Oxford). 2023;62:2021.
6. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 2016;75:795-810.
7. Micu MC, Ostensen M, Villiger PM, Micu R, Ionescu R. Paternal exposure to antirheumatic drugs-What physicians should know: review of the literature. Semin Arthritis Rheum. 2018;48:343-55.
8. Grant MI, Foster NE, Wright CC, Barlow JH, Cullen LA. Being a parent or grandparent with back pain, ankylosing spondylitis or rheumatoid arthritis: a descriptive postal survey. Musculoskeletal Care. 2004;2:17-28.
9. Stransky O, Hunt N, Richards JS, Talabi MB. Exploring family planning, parenting, and sexual and reproductive health care experiences of men with rheumatic diseases. J Rheumatol. 2022;49:251-5.
10. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27:361-8.
11. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. Lancet. 1990;335:1078-80.
12. Machado P, Landewé R, Lie E, et al.; Assessment of SpondyloArthritis international Society. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. Ann Rheum Dis. 2011;70:47-53.
13. Bhakta BB, Brennan P, James TE, Chamberlain MA, Noble BA, Silman AJ. Behçet's disease: evaluation of a new instrument to measure clinical activity. Rheumatology (Oxford). 1999;38:728-33.
14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67:361-70.
15. Uyaroglu OA, Seyhoglu E, Erden A, et al. Pregnancy outcomes in partners of male ankylosing spondylitis patients treated with anti-tumour necrosis factor-α biologics: real-life results from a single-centre cross-sectional study. Rheumatol Int. 2020;40:1501-7.
16. Micu MC, Ostensen M, Bojincă V, et al. Pregnancy outcomes in couples with males exposed to longterm anti-tumor necrosis factor-α inhibitor therapies: a prospective study. J Rheumatol. 2019;46:1084-8.
17. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Förger F, Senn A, Østensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69:1842-4.
18. Micu MC, Micu R, Surd S, Gîrlovanu M, Bolboacă SD, Ostensen M. TNF-α inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. Rheumatology (Oxford). 2014;53:1250-5.
19. Scriffignano S, Perrotta FM, Lubrano E. Male fertility in spondyloarthritis: from clinical issues to cytokines milieu. A narrative review. Curr Rheumatol Rep. 2024;26:321-31.
20. Uzunaslan D, Saygin C, Hatemi G, Tascilar K, Yazici H. No appreciable decrease in fertility in Behçet's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2014;53:828-33.
21. Fukutani K, Ishida H, Shinohara M, et al. Suppression of spermatogenesis in patients with Behçet's disease treated with cyclophosphamide and colchicine. Fertil Steril. 1981;36:76-80.
22. Zhao SS, Jones GT, Hughes DM, Moots RJ, Goodson NJ. Depression and anxiety symptoms at TNF inhibitor initiation are associated with impaired treatment response in axial spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 2021;60:5734-42.
23. Torre-Alonso JC, Queiro R, Comellas M, Lizán L, Blanch C. Patient-reported outcomes in European spondyloarthritis patients: a systematic review of the literature. Patient Prefer Adherence. 2018;12:733-47.
24. Zhang Y, Wu X, Zhang W, et al. Erectile dysfunction in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Sex Med. 2023;11:qfad025.
25. Yıldız M, Batmaz İ, Sula B, et al. Sexual dysfunction in male patients with Behçet's disease. Acta Reumatol Port. 2016;41:56-61.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Case Report / Olgu Sunumu

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.28199
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):309-312

A case of Schnitzler syndrome with recurrent fever and urticarial rash

Tekrarlayan ateş ve ürtikeryal döküntü ile seyreden Schnitzler sendromu olgusu

Türker Kurt, Xhulja Kapaj

St. Elisabeth Hospital-Meerbusch-Lank, Department of Rheumatology, Meerbusch, Germany

Abstract

Objective: Schnitzler syndrome is a rare, late-onset, autoinflammatory disorder characterized by chronic urticarial rash and monoclonal gammopathy, typically of the immunoglobulin M (IgM) type, accompanied by systemic inflammation and recurrent fever.

Case Presentation: We report a 57-year-old woman who was admitted with recurrent episodes of fever and a widespread skin rash. Laboratory evaluation revealed markedly elevated inflammatory markers, including C-reactive protein at 155 mg/L (normal <5 mg/L) and ferritin at 446 ng/mL (normal 30-300 ng/mL), in the absence of an identifiable infectious or autoimmune cause. A skin biopsy was performed, revealing a neutrophilic dermal inflammatory reaction. Serum immunofixation electrophoresis demonstrated an IgM monoclonal gammopathy. Bone marrow aspiration and biopsy were performed, and no evidence of Waldenström macroglobulinemia or other overt lymphoproliferative disorder was detected at the time of diagnosis. The patient fulfilled the Strasbourg criteria for Schnitzler syndrome. Treatment with the interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist anakinra was initiated, leading to a rapid resolution of fever and skin lesions, and a decrease in inflammatory markers. She remains afebrile with normal acute-phase reactants during outpatient follow-up.

Conclusion: This case highlights the importance of considering Schnitzler syndrome in adults presenting with recurrent fever, chronic urticarial rash, elevated inflammatory markers, and IgM monoclonal gammopathy; it also illustrates the dramatic clinical response to IL-1 blockade with anakinra.

Keywords: Schnitzler syndrome, autoinflammatory disease, IgM monoclonal gammopathy, anakinra, interleukin-1 blockade

Özet

Amaç: Schnitzler sendromu, kronik ürtikeryal döküntü ve tipik olarak immünoglobulin M (IgM) tipinde monoklonal gammopati ile karakterize, sistemik enflamasyon ve tekrarlayan ateş ataklarının eşlik ettiği, nadir görülen, geç başlangıçlı bir otoenflamatuvar hastalıktır.

Olgu Sunumu: Tekrarlayan yüksek ateş atakları ve eş zamanlı yaygın deri döküntüsü yakınmaları nedeniyle kliniğimize kabul edilen 57 yaşındaki kadın hasta sunulmaktadır. Enfeksiyöz veya otoimmün neden saptanmamış olup yapılan laboratuvar incelemelerinde akut faz reaktanlarından C-reaktif protein düzeyi 155 mg/L (normal <5 mg/L) ve ferritin düzeyi 446 ng/mL (normal 30-300 ng/mL) olarak belirgin yüksek saptandı. Deri biyopsisinde nötrofilik dermal enflamatuvar reaksiyon izlendi. Serum immünofiksasyon elektroforezinde IgM tipinde monoklonal gammopati saptandı. Bunun üzerine gerçekleştirilen kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi incelemesinde, tanı anında Waldenström makroglobulinemisi veya diğer belirgin lenfoproliferatif bozukluklara ait herhangi bir bulguya rastlanmadı. Strasbourg kriterlerini karşılayan hastaya Schnitzler sendromu tanısıyla interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonisti olan anakinra tedavisi başlandı. Tedavi sonrasında ateş ve deri lezyonlarında hızlı gerileme ile birlikte akut faz reaktanlarında belirgin düşüş izlendi. Hasta, polikliniğimizde hala ateşsiz durumda ve akut faz reaktanları normal sınırlarda olacak şekilde izlenmektedir.

Sonuç: Bu olgu, tekrarlayan ateş, kronik ürtikeryal döküntü, yüksek akut faz reaktanları ve IgM tipinde monoklonal gammopati ile başvuran erişkin hastalarda Schnitzler sendromunun ayırıcı tanıda akılda tutulması gerektiğini vurgulamakta; ayrıca anakinra ile sağlanan IL-1 blokajına verilen dramatik klinik yanıtı ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Schnitzler sendromu, otoenflamatuvar hastalık, IgM monoklonal gammopati, anakinra, interlökin-1 blokajı

Correspondence / İletişim: Türker Kurt MD,
St. Elisabeth Hospital-Meerbusch-Lank, Department of Rheumatology, Meerbusch, Germany
E-mail: dr.tkurt@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-5801-630X
Received / Geliş Tarihi: 28.04.2026 **Accepted / Kabul Tarihi:** 22.09.2026 **Epub:** 23.09.2026 **Publication Date / Yayın Tarihi:** 19.11.2026

Cite this article as / Atıf: Kurt T, Kapaj X. A case of Schnitzler syndrome with recurrent fever and urticarial rash. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):309-312

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society for Rheumatology.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

Introduction

Schnitzler syndrome is a rare, acquired autoinflammatory disorder first described in 1972.[1] It is characterized by the association of a chronic urticarial rash and a monoclonal gammopathy, most frequently of the immunoglobulin M (IgM) type, accompanied by systemic inflammatory manifestations such as recurrent fever, arthralgia, bone pain, and elevated acute phase reactants.[2] The pathogenesis is thought to involve dysregulated interleukin-1 (IL-1) signaling.[3] Due to its nonspecific symptoms and overlap with infectious, autoimmune, and hematologic diseases, the diagnosis is often delayed.[4] It usually responds dramatically to IL-1 blockade.[5] In view of the elevated risk of lymphoproliferative disorders, most notably Waldenström's macroglobulinemia, it is important to closely monitor patients.[6]

We describe a 57-year-old woman who presented with recurrent fever and rash, was diagnosed with Schnitzler syndrome based on clinical and laboratory features, and responded well to treatment with anakinra.

Case Presentation

A 57-year-old woman was admitted to our clinic with recurrent episodes of fever up to 40.3 °C accompanied by a pruritic skin rash over the 6 months preceding presentation. These episodes occurred every 2-3 weeks, lasted for 2-3 days, and were characterized by one to two daily fever spikes, predominantly in the evening, and were associated with malaise, diffuse myalgias, and occasional chills but no rigors. She denied weight loss, night sweats, or recent travel. She had no significant comorbidities. There was no known family history of autoinflammatory or autoimmune diseases.

On admission, her body temperature was 39.6 °C. Physical examination revealed a diffuse, pruritic, urticarial-like erythematous rash predominantly involving the trunk and proximal extremities (Figures 1 and 2). There was no palpable lymphadenopathy or hepatosplenomegaly. Joint examination showed no synovitis.

Initial laboratory investigations showed marked systemic inflammation with an elevated C-reactive protein (CRP) level of 155 mg/L (normal <5 mg/L) and a ferritin level of 446 ng/mL (normal 30-300 ng/mL). The erythrocyte sedimentation rate was 79 mm/h.

Complete blood count revealed normochromic, normocytic anemia, with a haemomoglobin level of 11.9 g/dL (normal 12.0-16.0 g/dL), a mean corpuscular volume of 91.6 fL (normal 80-96 fL), and a mean corpuscular haemoglobin of 30.3 pg (normal 28-33 pg).

An extensive infectious workup, including blood and urine cultures, serological testing for viral and bacterial pathogens, and imaging for occult infection, was negative. Although the rheumatoid factor was slightly elevated, other autoimmune screening parameters, including antinuclear antibodies, anti-CCP antibodies, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, complement levels, and other relevant autoantibodies, did not reveal an underlying connective tissue disease.



Figure 1. Multiple, extensive erythematous, partially confluent urticarial plaques on the trunk



Figure 2. Multiple, disseminated erythematous, partially annular urticarial plaques on the forearm

A skin biopsy was performed to determine the cause of skin lesions. Histopathological examination revealed a neutrophilic dermal inflammatory reaction with an eosinophilic component.

Serum protein electrophoresis showed a monoclonal spike, and immunofixation electrophoresis identified an IgM monoclonal gammopathy of the light-chain type.

Quantitative immunoglobulin levels revealed an elevated IgM level at 297 mg/dL (normal 40-230 mg/dL), a normal IgG level at 1100 mg/dL (normal 700-1600 mg/dL), and a normal IgA level at 253 mg/dL (normal 70-400 mg/dL). The serum free light chain assay showed normal concentrations and a normal ratio, indicating no evidence of monoclonal free light chain excess. Urine protein electrophoresis showed no pathological findings.

Bone marrow aspiration and biopsy were performed to evaluate for an underlying lymphoproliferative disorder. Histopathological examination revealed "normocellular bone marrow with 0.2% lymphoplasmacytic cells, without diagnostic features of Waldenström macroglobulinemia or multiple myeloma". Consequently, Waldenström macroglobulinemia was ruled out.

The patient fulfilled the Strasbourg criteria for Schnitzler syndrome based on the presence of a chronic urticarial rash, recurrent fever, elevated inflammatory markers, and an IgM monoclonal gammopathy, together with exclusion of infectious and autoimmune causes.

Initial symptomatic treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs and short courses of systemic corticosteroids provided only partial and transient relief. Given the presumed IL-1 driven autoinflammatory mechanism, therapy with the IL-1 receptor antagonist anakinra was initiated at a dose of 100 mg subcutaneously once daily. The patient experienced rapid and dramatic clinical improvement including resolution of fever within 24-48 hours and complete disappearance of the rash within a few days. CRP and ferritin levels normalized within 10 days. At the most recent follow-up visit in our outpatient clinic, after 12 months of continuous anakinra therapy, the patient remained afebrile, had no recurrence of rash, and had persistently normal inflammatory markers. No serious adverse effects related to anakinra were observed.

Discussion

Schnitzler syndrome is a rare but likely underdiagnosed autoinflammatory condition, typically presenting in middle-aged to elderly patients, with a slight male predominance.[7] The hallmark features are chronic urticarial rash and monoclonal gammopathy, most often IgM, in combination with systemic inflammatory manifestations such as recurrent fever, arthralgia, bone pain, lymphadenopathy, and elevated acute phase reactants.[2]

The Strasbourg criteria are widely used for diagnosis and require the presence of chronic urticarial rash and monoclonal IgM or IgG gammopathy as obligate criteria, plus at least two minor criteria (fever, objective bone remodeling, neutrophilic dermal infiltrate on skin biopsy, leukocytosis and/or elevated CRP) after exclusion of other causes.[2] Our patient fulfilled these criteria, presenting with chronic urticarial rash, recurrent fever, markedly elevated CRP and ferritin, and IgM monoclonal gammopathy; extensive evaluations ruled out infectious and autoimmune etiologies.

In Schnitzler syndrome, the differential diagnosis is broad because the combination of chronic urticarial rash, recurrent fever, myalgia/arthralgia, and elevated inflammatory markers overlaps with several autoinflammatory, autoimmune, and hematologic disorders. Adult-onset Still disease is an important consideration; however, it more typically presents with quotidian fever, a salmon-colored rash, marked hyperferritinemia, and the absence of a monoclonal gammopathy.[8] Cryopyrin-associated periodic syndromes, particularly Muckle-Wells syndrome, may also resemble Schnitzler syndrome because of urticaria-like lesions and systemic inflammation, but they usually begin earlier in life, may show a positive family history, and are more often associated with sensorineural hearing loss and pathogenic variants in *NLRP3*.[9,10] Urticarial vasculitis and chronic spontaneous urticaria should likewise be considered: vasculitic lesions generally persist for more than 24 hours, may resolve with residual pigmentation, and demonstrate leukocytoclastic vasculitis on skin biopsy, whereas chronic spontaneous urticaria is typically not accompanied by persistent systemic inflammation or monoclonal paraproteinemia.[11,12] Therefore, the diagnosis of Schnitzler syndrome relies on recognition of its characteristic constellation of chronic urticarial rash, intermittent fever, inflammatory syndrome, and monoclonal gammopathy, and the systematic exclusion of alternative diagnoses.

An important aspect of Schnitzler syndrome is the association with lymphoproliferative disorders, particularly Waldenström macroglobulinemia and, less frequently, other B-cell malignancies and the risk of transformation increase with disease duration.[6] In our case, bone marrow evaluation at the time of diagnosis did not demonstrate Waldenström macroglobulinemia; however, long-term hematological follow-up is warranted due to the ongoing presence of IgM monoclonal gammopathy.

The pathogenesis of Schnitzler syndrome is not fully understood but involves dysregulated innate immunity with overproduction of IL-1.[3] This is supported by the remarkable clinical responses to IL-1 blockade observed in most patients.[13] Conventional therapies such as antihistamines, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and corticosteroids generally provide incomplete and short-lived benefit, whereas IL-1 inhibitors

(anakinra, canakinumab, rilonacept) usually induce rapid and sustained remission of fever, rash, and systemic inflammation.[14]

In our patient, initiation of anakinra led to rapid symptom resolution and normalization of inflammatory markers, consistent with previous reports. Moreover, continuous treatment is typically required, as discontinuation often leads to relapse.[15]

This case emphasizes the need for heightened awareness of Schnitzler syndrome among clinicians evaluating adults with recurrent fever, chronic urticarial rash, and elevated inflammatory markers, particularly when an IgM monoclonal gammopathy is present. Early recognition allows timely initiation of IL-1 blockade, which can dramatically improve quality of life and may mitigate long-term complications related to chronic systemic inflammation and lymphoproliferative evolution.

Conclusion

Schnitzler syndrome should be considered in middle-aged or older adults presenting with recurrent fever, chronic urticarial rash, markedly elevated inflammatory markers, and monoclonal IgM gammopathy, after exclusion of other causes. Our case illustrates the utility of the Strasbourg criteria and highlights the effectiveness of IL-1 inhibition with anakinra, which led to rapid and sustained clinical and laboratory remission. Long-term follow-up is essential to monitor for relapse and potential progression to lymphoproliferative disease.

Ethics

Informed Consent: Written informed consent was obtained.

Footnotes

Authorship Contributions

Design: T.K., Literature Search: X.K., Writing: T.K., X.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declare that they have no relevant financial disclosures.

References

1. Schnitzler L. Lesions urticariennes chroniques permanentes (erytheme petaloide?). Case cliniques n. 46 B. Jounee Dermatologique d'Angers. 1972.
2. Simon A, Asli B, Braun-Falco M, et al. Schnitzler's syndrome: diagnosis, treatment, and follow-up. Allergy. 2013;68:562-8.
3. de Koning HD, Schalkwijk J, Stoffels M, et al. The role of interleukin-1 beta in the pathophysiology of Schnitzler's syndrome. Arthritis Res Ther. 2015;17:187.
4. Chu CQ. Schnitzler syndrome and Schnitzler-like syndromes. Chin Med J (Engl). 2022;135:1190-202.
5. Rowczenio DM, Pathak S, Arostegui JI, et al. Molecular genetic investigation, clinical features, and response to treatment in 21 patients with Schnitzler syndrome. Blood. 2018;131:974-81.
6. de Koning HD, Bodar EJ, van der Meer JW, Simon A; Schnitzler Syndrome Study Group. Schnitzler syndrome: beyond the case reports: review and follow-up of 94 patients with an emphasis on prognosis and treatment. Semin Arthritis Rheum. 2007;37:137-48.
7. Marinkovic A, Zypchen LN, Chan J, Chen LY, Parkin S. Monoclonal gammopathy of clinical significance: what the rheumatologist needs to know. Lancet Rheumatol. 2022;4:e362-73.
8. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. Autoimmun Rev. 2014;13:708-22.
9. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. Nat Genet. 2001;29:301-5.
10. Neven B, Prieur AM, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. Nat Clin Pract Rheumatol. 2008;4:481-9.
11. Kolkhir P, Grakhova M, Bonnekoh H, Krause K, Maurer M. Treatment of urticarial vasculitis: a systematic review. J Allergy Clin Immunol. 2019;143:458-66.
12. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA^{2}LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy. 2022;77:734-66.
13. Launay D, Dutoit-Lefevre V, Faure E, et al. Effect of in vitro and in vivo anakinra on cytokines production in Schnitzler syndrome. PLoS One. 2013;8:e59327.
14. Romano M, Arici ZS, Piskin D, et al. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology points to consider for diagnosis, management and monitoring of the interleukin-1 mediated autoinflammatory diseases: cryopyrin-associated periodic syndromes, tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, mevalonate kinase deficiency, and deficiency of the interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheumatol. 2022;74:1102-21.
15. Néel A, Henry B, Barbarot S, et al. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: a French multicenter study. Autoimmun Rev. 2014;13:1035-41.

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Letter to the Editor / Editöre Mektup

DOI: 10.4274/raed.galenos.2026.98705
J Turk Soc Rheumatol 2026;18(3):313-315

A diagnostic trap in axial pain: Ochronotic spondylopathy masquerading as ankylosing spondylitis

Aksiyel ağrıda tanısal bir tuzak: Ankilozan spondiliti taklit eden okronotik spondilopati

Hilal Akyar, Sami Küçükşen, Mustafa Turgut Yıldızgören

Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Konya, Türkiye

Keywords: Ankylosing spondylitis, ochronotic spondylopathy, axial pain
Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, okronotik spondilopati, aksiyel bel ağrısı

Dear Editor,

Alkaptonuria is a rare autosomal recessive disorder caused by homogentisate 1,2-dioxygenase deficiency, leading to systemic accumulation of homogentisic acid (HGA). Its hallmark, ochronosis, results from HGA polymer deposition in connective tissues, causing pathognomonic pigmentation and degenerative arthropathy. Because axial pain and stiffness often dominate the presentation, ochronotic spondylopathy frequently mimics ankylosing spondylitis (AS), leading to misdiagnosis and inappropriate immunomodulatory therapy.[1,2]

We report a 47-year-old male who has had chronic axial pain since his mid-twenties. He had a four-year history of treatment for presumed AS with methotrexate, sulfasalazine, and non-steroidal anti-inflammatory drugs, achieving only partial relief. The initial diagnosis was based on chronic inflammatory back pain and a positive human leukocyte antigen (HLA)-B27 test. On examination, bluish-grey discoloration were seen in both auricles (Figure 1). Spinal mobility was restricted and painful; chest expansion was 4 cm, and the modified Schober excursion was 3 cm. Laboratory testing showed elevated C-reactive protein (CRP), while erythrocyte sedimentation rate was within normal limits. Radiographs demonstrated multilevel intervertebral disc narrowing with prominent "wafer-like" calcifications and subchondral sclerosis. Contrast-enhanced sacroiliac magnetic resonance imaging performed as part of our assessment showed no evidence of sacroiliitis (Figure 2). A simple bedside observation strongly supported the diagnosis: the patient's urine darkened significantly after standing for 24 hours (Figure 3). Measurements

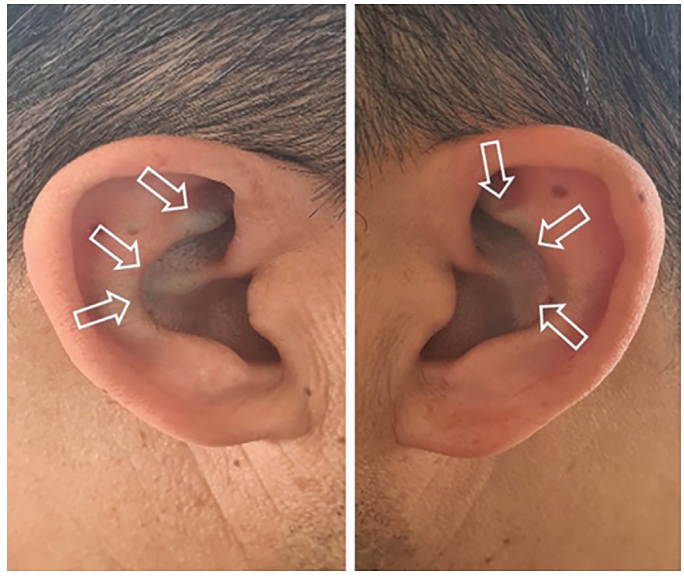


Figure 1. Bluish-grey pigmentation of the auricular cartilage (arrows)

Correspondence / İletişim: Mustafa Turgut Yıldızgören Assoc. Prof.,
Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Konya, Türkiye
E-mail: ftr.mustafaturgut@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9697-6184
Received / Geliş Tarihi: 01.04.2026 **Accepted / Kabul Tarihi:** 18.08.2026 **Epub:** 19.08.2026 **Publication Date / Yayın Tarihi:** 19.11.2026

Cite this article as / Atıf: Akyar H, Küçükşen S, Yıldızgören MT. A diagnostic trap in axial pain: ochronotic spondylopathy masquerading as ankylosing spondylitis. J Turk Soc Rheumatol. 2026;18(3):313-315

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society for Rheumatology.
This is an open access article under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND) International License.

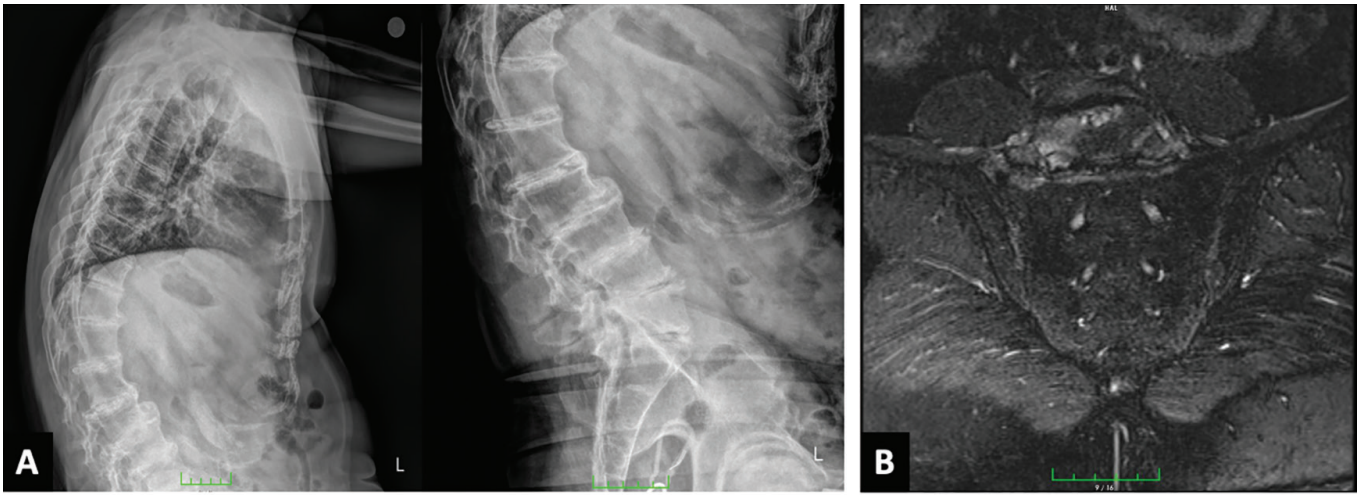


Figure 2. Radiographic and MRI assessment of the spine and sacroiliac joints. **(A)** Spinal radiographs demonstrating multilevel intervertebral disc space narrowing with characteristic "wafer-like" discal calcifications and subchondral sclerosis. **(B)** Contrast-enhanced fat-saturated T1-weighted MRI of the sacroiliac joints showing normal joint spaces and no evidence of active sacroiliitis (no pathological contrast enhancement or bone marrow edema)
MRI: Magnetic resonance imaging



Figure 3. Darkening of the patient's urine after standing for 24 hours, a bedside observation that strongly supported the clinical diagnosis of ochronosis. Measurement of urinary homogentisic acid and genetic testing were not performed

of urinary HGA and genetic testing were not performed; therefore, biochemical/genetic confirmation is unavailable, and the diagnosis relies on characteristic clinical, radiographic, and bedside findings. The patient was informed about the publication of the case report and written consent was obtained.

This case highlights a critical diagnostic pitfall. Ochronosis can mimic the established features of inflammatory back pain and may even fulfill the classification criteria for axial spondyloarthritis (in this patient, the Assessment in SpondyloArthritis International Society criteria were met by inflammatory back pain, HLA-B27 positivity, and elevated CRP), which helps explain the original diagnosis and treatment. However, several clues should prompt consideration of ochronosis rather than axial spondyloarthritis: first, the radiographic pattern, as ochronosis commonly shows marked intradiscal calcification and degenerative changes with prominent "wafer-like" disc calcifications and absence of sacroiliitis; second, the presence of characteristic connective tissue pigmentation (e.g., auricular pigmentation); and third, the simple bedside urine darkening test, which strongly supports the clinical diagnosis when present.[1-5] Although inflammatory biomarkers are often normal in ochronosis, they may be elevated in some cases (as in our patient), making clinical vigilance and careful imaging interpretation essential. Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) was considered in the differential diagnosis; however, the absence of flowing anterior ligamentous ossifications and the presence of pathognomonic "wafer-like" intradiscal calcifications, together with early-onset auricular pigmentation, favored ochronosis over DISH.

Mislabeling ochronosis as AS exposes patients to ineffective or unnecessary immunomodulatory therapies and delays appropriate surveillance for systemic complications such as valvular disease, renal stones, and ocular involvement.[2-5] In our patient, there was no history of nephrolithiasis or cardiac valve disease; the ophthalmic examination revealed blepharitis but no scleral pigmentation or other ocular ochronotic signs. Targeted systemic screening was initiated, and the patient is being followed. Nitisinone therapy was not considered at the time of evaluation. Because biochemical or genetic confirmation was not obtained, we describe the diagnosis as strongly supported clinically rather than biochemically confirmed.

Ochronosis should be considered in the differential diagnosis of AS when imaging shows multilevel disc calcification without sacroiliitis, particularly when auricular or other connective-tissue pigmentation is present, and a urine darkening test is positive. Careful review of sacroiliac imaging, consideration of DISH in the differential, and targeted additional investigations (computed tomography spine and/or urinary HGA/genetic testing when

available) can prevent premature diagnostic commitment and ensure timely evaluation for systemic involvement.

Ethics

Informed Consent: The patient was informed about the publication of the case report and written consent was obtained.

Footnotes

Authorship Contributions

Concept: H.A., M.T.Y., Design: H.A., S.K., Data Collection and Processing: H.A., M.T.Y., Analysis and Interpretation: S.K., Literature Search: H.A., S.K., Writing: H.A., M.T.Y.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that they received no financial support.

References

1. Gil JA, Wawrzynski J, Waryasz GR. Orthopedic manifestations of ochronosis: pathophysiology, presentation, diagnosis, and management. Am J Med. 2016;129:536.e1-6.
2. Chu P, Cuellar MC, Bracken SJ, Tarrant TK. A mimic of ankylosing spondylitis, ochronosis: case report and review of the literature. Curr Allergy Asthma Rep. 2021;21:19.
3. Selvi E, Manganelli S, Mannoni A, Benucci M, Minacci C, Marcolongo R. Chronic ochronotic arthritis: clinical, arthroscopic, and pathologic findings. J Rheumatol. 2000;27:2272-4.
4. Shah A, Son A, Salehi P. Alkaptonuric ochronosis of the carotid artery. SAGE Open Med Case Rep. 2020;8:2050313X20915411.
5. Kim BS, Moon MS, Yoon MG, et al. Prevalence of diffuse idiopathic skeletal hyperostosis diagnosed by whole spine computed tomography: a preliminary study. Clin Orthop Surg. 2018;10:41-6.

Abdurrahman Tufan
Adem Ertürk
Adem Küçük
Ahmet Karataş
Ali Akdoğan
Ali Şahin
Amra Adrovic
Aykut Ferhat Çelik
Ayşe Bahar Keleşoğlu
Berivan Bitik
Berkan Armağan
Betül Sözeri
Burak İnce
Burak Öz
Burcu Yağız
Cemal Bes
Dilek Solmaz
Duygu Ersözlü
Duygu Temiz Karadağ
Ebru Atalar
Eda Tahir Turanlı
Ege Sinan Torun
Elif Durak Ediboğlu
Emine Uslu
Erdem Gürel
Fatih Haşlak
Fatih Yıldız
Gezmiş Kimyon
Gizem Ayan
Gonca Mumcu
Gökçe Kenar Artın
Gözde Kübra Yardımcı
Gözde Yıldırım Çetin
Gülay Alp
Hakan Apaydın
Haluk Cinaklı
Hamit Küçük
Handan Yarkan Tuğsal
Hasan Kocaayan
Hasan Satış
İsmail Sarı
İsmail Uçar
Kenan Barut
Lütfi Akyol
M. Enes Yayla
Mehmet Engin Tezcan
Mehmet Nur Kaya
Mehmet Yıldız
Melike Ersoy
Merih Birlik
Mert Öztaş
Mete Kara
Mete Pekdiker
Muhammet Çınar
Murat Bektaş
Mustafa Ekici
Mustafa Erdoğan
Müge Bıçakcıgil Kalaycı
Nuh Ataş
Ömer Uludağ
Önay Gerçik
Özgür Kasapçopur
Özlem Karakaş
Özlem Pehlivan
Rabia Deniz
Rıza Can Kardaş
Sema Kaymaz Tahra
Serdar Sezer
Sezgin Şahin
Shirkhan Amikishiyev
Süleyman Serdar Koca
Şule Apraş Bilgen
Timuçin Kaşifoğlu
Tuba Demirci Yıldırım
Ufuk İlgen
Veli Yazısız
Yeşim Özgüler
Zehra Özsoy
Zeynep Toker Dinçer