

Derginin önceki adı: RAED Dergisi / formerly RAED Journal

TRD TÜRKİYE
ROMATOLOJİ
DERNEĞİ

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi

ISSN: 2651-2653
Journal of Turkish Society for Rheumatology www.romatolojidergisi.org

Cilt / Volume: 12 • Sayı / Issue: 1 • Nisan / April 2020

Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) bilimsel yayın organıdır.
Official Publication of Turkish Society for Rheumatology



S. Özbek, 2019

Önceki adı: RAED Dergisi / Formerly RAED Journal
Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) bilimsel yayın organıdır.
Official Publication of Turkish Society for Rheumatology

Sahibi / Owner

**Türkiye Romatoloji Derneği adına / On behalf of the
Turkish Society for Rheumatology**
Vedat Hamuryudan

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor

Rafi Haner Direskeneli

Editör / Editor

Haner Direskeneli

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2598-5806

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Umur Kalyoncu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7129-2109

Ömer Karadağ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi, Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3443-3117

Nevsun İnanç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2862-0562

Murat Torgutalp

Charité Universitätsmedizin Benjamin Franklin Kampüsü,
Romatoloji Departmanı, Berlin, Almanya
ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4600-9484

Hakan Babaoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları-Romatoloji Bölümü,
Ankara, Türkiye
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3728-0259

Türkiye Romatoloji Derneği (TRD)

Yönetim Kurulu (2018–2020) /

Turkish Society for Rheumatology Board of Management (2018-2020)

Başkan / President

Vedat Hamuryudan, İstanbul, Türkiye

Başkan Yardımcısı / Vice President

Haner Direskeneli, İstanbul, Türkiye

Genel Sekreter / Secretary General

İzzet Fresko, İstanbul, Türkiye

Sayman / Accountant

Gülen Hatemi, İstanbul, Türkiye

Üyeler / Members

Cemal Bes, İstanbul, Türkiye

Ali Akdoğan, Ankara, Türkiye

Süleyman Özbek, Adana, Türkiye

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Servet Akar, İzmir, Türkiye

Ali Akdoğan, Ankara, Türkiye

Kenan Aksu, İzmir, Türkiye

Sibel Aydın, Ottawa, Kanada

Müge Bıçakçıl, İstanbul, Türkiye

Doruk Erkan, New York, ABD

Berna Göker, Ankara, Türkiye

Murat İnanç, İstanbul, Türkiye

Timuçin Kaşifoğlu, Eskişehir, Türkiye

Gökhan Keser, İzmir, Türkiye

Sedat Kiraz, Ankara, Türkiye

Süleyman Serdar Koca, Elazığ, Türkiye

Cengiz Korkmaz, Eskişehir, Türkiye

Mehmet Akif Öztürk, Ankara, Türkiye

Salih Pay, Ankara, Türkiye

İsmail Şimşek, San Diego, ABD

Mehmet Tunca, İzmir, Türkiye

Koray Taşçılar - Erlangen

Murat Turgay, Ankara, Türkiye

Serdal Uğurlu, İstanbul, Türkiye

Yusuf Yazıcı, New York, ABD

İsimler soyadı sırasına göre yazılmıştır.

Yönetim Yeri / Administrative Office

Esentepe Mah. Kore Şehitleri Cad. No: 35/6 Şişli 34394 İstanbul, Türkiye



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/
Galenos Publishing House Owner and Publisher

Derya Mor
Erkan Mor

Genel Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators

Fuat Hocalar
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department

Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators

Duygu Yıldırım
Gamze Aksoy
Hatice Sever
Melike Eren
Pınar Akpınar
Saliha Tuğçe Evin

Proje Asistanı/Project Assistant

Gülşay Akın
Özlem Çelik

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Mert Can Köse
Melvüde Özlem Akgüney

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25

Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayınca Sertifika No: 14521

Basım Yeri/Printing at: Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti.
Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114

34204 Bağcılar, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 429 10 00 Sertifika No: 42419

Basım Tarihi/Printing Date: Mayıs 2020/May 2020

ISSN: 2651-2653 E-ISSN: 2651-2661

Yılda üç kez yayımlanan süreli yayındır.
International periodical journal published three times in a year.

Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) yayın organı olan Ulusal Romatoloji Dergisi (önceki adı: RAED Dergisi) yılda üç kez, Türkçe ve İngilizce yayımlanan hakemli bir bilimsel dergidir (p-ISSN: 2651-2653; e-ISSN: 2651-2661). Dergi, romatoloji biliminin bütün konularında orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu sunumlarını, derlemeleri, tanıtım ve haberleri, yazarlara ve editöre mektupların yanı sıra romatoloji camiasını ilgilendiren duyuruları yayımlar. Bunun dışında romatoloji alanındaki yenilik ve gelişmelere yönelik toplantıların konuşma metinlerini ya da bu gelişmeleri içeren yazıları ek vererek yayımlayabilir. Derleme yazılar genellikle davetli yazı konumunda olduğundan dergiye gönderilmeden önce Editör ile iletişime geçilmesi gerekmektedir. Dergi, doğrudan gönderilen derleme türü yazıları kabul etmemektedir.

Ulusal Romatoloji Dergisi **J-Gate** veritabanında indekslenmektedir.

Ulusal Romatoloji Dergisinin amacı ülkemizde romatoloji ile ilgilenen diğer disiplinlerin de katılımıyla romatoloji alanında güncel bir bilimsel tartışma zemini ve arşiv oluşturmaktır. Dergi bu birikimini, saygın bir biyomedikal periyodik olarak uluslararası bilimsel paylaşımına sunmayı ve böylece romatoloji biliminin gelişmesine akademik katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Dergide makale yükleme, işlem veya yayınlanma ücreti uygulanmamaktadır. Değerlendirme ve yayın süreci boyunca hiçbir şekilde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez. Tüm yazılar dergi web sitesinde yer alan online makale sistemi aracılığıyla sisteme yüklenmelidir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Telif Hakları

Telif Hakkı © Türkiye Romatoloji Derneği (TRD). Ulusal Romatoloji Dergisinde yayımlanan yazılar ve bütünlüğü eklerinin (şekil, tablo, resim vb) basılı ve elektronik yayın hakları Türkiye Romatoloji Derneği'ne aittir. Bu amaçla makale gönderme sırasında dergi tarafından tüm yazarlarca onaylanan "Telif Hakları Devir Mektubu" talep edilmektedir. Basım için dergiye gönderilen yazılar iade edilmez. Yayınlanan yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Yayınlanan yazıların bilimsel ve etik sorumluluğu yazarlara aittir. Yayınevi ve dernek yayınlanan yazıların fikirlerine resmen katılmaz, dergideki hiçbir ürün veya servis reklamı için güvence vermez.

Ulusal Romatoloji Dergisi, yazarlardan devraldığı ve derginin çevrimiçi (online) sürümünde yayımladığı içerikle ilgili telif haklarından, bilimsel içeriğe evrensel açık erişimin (open access) desteklenmesi ve geliştirilmesine katkıda bulunmak amacıyla, bilinen standartlarda kaynak olarak gösterilmesi koşuluyla, ticari kullanım amacı ve içerik değişikliği dışında kalan tüm kullanım (çevrimiçi bağlantı verme, kopyalama, baskı alma, herhangi bir fiziksel ortamda çoğaltma ve dağıtma vb.) haklarını (ilgili içerikte tersi belirtilmediği sürece) Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) Lisansı aracılığıyla bedelsiz kullanıma sunmaktadır. İçeriğin ticari amaçlı kullanımı için yayınevinden yazılı izin alınması gereklidir.

Materyal Sorumluluk Reddi

Ulusal Romatoloji Dergisi'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr



Dergimizde asitsiz kağıt kullanılmaktadır.

Journal of Turkish Society for Rheumatology (formerly RAED Journal), the official organ of Turkish Society for Rheumatology, is a peer-reviewed scientific journal published quarterly in Turkish or English (p-ISSN: 2651- 2653). The journal publishes original contributions in the form of experimental and clinical research articles, case reports, reviews, news, letters to the editor and authors as well as announcements related to all topics of rheumatology. Also, abstracts or full texts of scientific meetings in rheumatology can be published as supplements of the journal. The reviews are usually invited; therefore it is necessary to contact the Editor before sending them to the journal. The journal does not accept reviews which are directly submitted.

Journal of Turkish Society for Rheumatology is indexed in **J-Gate**.

Journal of Turkish Society for Rheumatology aims to constitute a current scientific discussion platform and archive in rheumatology with the contribution of the disciplines related to rheumatology together. The journal intends to share its experiences with the international scientific community in a prestigious way and to provide academic contribution to the development of rheumatology science.

Processing and publication are free of charge with Journal of Turkish Society for Rheumatology. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process. All manuscripts must be submitted via the online submission system which is available through the journal's web page.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be appropriately acknowledged and cited.

Copyright Statement

Copyright© 2019, Turkish Society for Rheumatology. All rights reserved. All contents (including illustrations, tables and images

etc.) published in the Journal of Turkish Society for Rheumatology will become the sole property of the Society. Manuscripts sent to the journal for publishing are not returned. No payment is made to authors for their articles published in the journal. No part of this journal may be reproduced, stored or transmitted in any form or by means either mechanical or electronic, including photo copying, recording or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the copyright holder beforehand, except nationally for research purpose, criticism or review. Permission requests should be addressed to the publisher. All scientific and ethical statements are the responsibility of the authors. The publisher and the Association assume no liability for any material published in the journal.

Journal of Turkish Society for Rheumatology, provided that it is cited as a resource in known standards, offers free use to contribute to the support and development of universal open access to scientific content, from copyrights related to the content it takes over from the authors and published in the online version of the journal, through the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License for all rights (unless otherwise specified in the relevant content) to use (online linking, copying, printing, reproduction and distribution in any physical environment, etc.), excluding commercial use and content change. Written permission from the publisher is required for commercial use of the content.

Material Disclaimer

The author(s) is (are) responsible for the articles published in the Journal of Turkish Society for Rheumatology. The editor, editorial board and publisher do not accept any responsibility for the articles.

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 621 99 25 Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr



The journal is printed on acid-free paper.

Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) yayın organı olan Ulusal Romatoloji Dergisi (önceki adı: RAED Dergisi) yılda iki kez, Türkçe ve İngilizce yayımlanan hakemli bir bilimsel dergidir (p-ISSN: 2651-2653; e-ISSN: 2651-2661). Ulusal Romatoloji Dergisi, romatoloji biliminin bütün konularında orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu sunumlarını, derlemeleri, tanıtım ve haberleri, yazarlara ve editöre mektupların yanı sıra romatoloji camiasını ilgilendiren duyuruları yayımlar. Bunun dışında romatoloji alanındaki yenilik ve gelişmelere yönelik toplantıların konuşma metinlerini ya da bu gelişmeleri içeren yazıları ek vererek yayımlayabilir. Derleme yazılar genellikle davetli yazı konumunda olduğundan dergiye gönderilmeden önce Editör ile iletişime geçilmesi gerekmektedir. Dergi, doğrudan gönderilen derleme türü yazıları kabul etmemektedir.

Dergide yer alan bölümler aşağıda aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

- Klinik Araştırma
- Deneysel Çalışma
- Olgu Sunumu
- Derleme
- Editöre Mektup
- Öneri
- Yazara Mektup
- Kitap Tanıtımı
- Haberler
- Özetler

ETİK VE HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Ulusal Romatoloji Dergisi bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yaygın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışıyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin alıntı kontrolü Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

Yayınlanmak üzere dergiye gönderilen yazılar daha önce başka bir dergide yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere eşzamanlı olarak herhangi bir dergiye gönderilmemiş olmalıdır. Bilimsel toplantılarda sunulmuş bildirilerden hazırlanan yazılar, tamamı yayınlanmamış olmak koşuluyla dergiye gönderilebilir. Gelen yazılar Yayın Kurulu tarafından ön incelemeden geçirilir. Derginin yayın amacına uygun olmayan yazılar doğrudan reddedilebilir ya da hakem değerlendirmesine alınmadan yayın amacına ve yayın kurallarına uygun hale getirilmesi amacıyla yazara geri gönderilir. Dergi kapsamına uygun görülen yazılardan klinik araştırma, deneysel çalışma, derleme ve olgu sunumu sınıfı yazılar hakem değerlendirme (eş değerlendirme/peer review) sürecine girerler. Yayın Kurulu, hakem yorum ve önerileri doğrultusunda dergiye gönderilen yazıların yayına hazırlanması aşamalarında gerekli gördüğü düzeltme ve değişiklikleri önermeye yetkilidir. Dil birliğini

sağlamak amacıyla cümlenin bilimsel anlamını değiştirmeyen kelime değişikliklerini yapabilir. Eş değerlendirme sürecinde gerekli düzelti aşamalarını geçtikten sonra sayfa düzeni yapıp yayına hazır hale getirilen yazıların provası, son baskı onayı için ilgili (yazışmaların yapıldığı) yazara gönderilir.

Araştırma Etiği

Yazar(lar), insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda katılımcı bireylerden Bilgilendirilmiş Olur alındığını yazılarında belirtmeli ve çalışmanın yapıldığı kurumun Etik Kurulu veya eşdeğeri bir kuruldan alınan onay belgesini yazıyla birlikte göndermelidir(ler). Olgu sunumlarında, her olgunun kendisine ait bilgilerin yayın amacıyla kullanılacağına dair bilgilendirildiğini gösterir bir belgenin sunulması gerekir. Tüm çalışmalar Helsinki Deklarasyonu'nun son değişiklikleri işlenmiş şekline uygun yapılmış olmalıdır. Hasta bilgileri 01.08.1998 tarih ve 23420 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Hasta Hakları Yönetmeliği'ne uygun olarak alınmış olmalıdır. Hayvanlar üzerindeki sonuçları bildiren deneysel çalışmaların, Hayvan Hakları Evrensel Bildirgesi, Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlarla Kullanılacak Omurgalı Hayvanların Korunması Hakkındaki Avrupa Konvansiyonu (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose), T.C. Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı'nın Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Deneysel Hayvanlarının Üretim Yerleri ile Deneysel Yapacak Olan Laboratuvarın Kuruluş Çalışma Denetleme Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik, Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri (Principles of Laboratory Animal Science), laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanılmasıyla ilgili el kitaplarında yer alan kural ve ilkelere uygun olarak ve çalışmanın yapıldığı kurumda mevcut ise, Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan alacakları onay sonrasında yapılmış olması gerekir. Etik Kurul onayı yazı ile birlikte sunulmalıdır. Yazılarda, insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda kullanılan ameliyat sonrası ağrı giderici tedavi yöntemleri hakkında da bilgi verilmelidir.

Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

Ulusal Romatoloji Dergisi yayın etiğini en yüksek standartlarda uygulamayı ve Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesinin aşağıdaki ilkelerine uymayı taahhüt eder. Bu bildirme Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) adlı birlik ve inisiyatiflerin, dergi editörleri için geliştirdikleri öneri ve kılavuzlar temel alınarak hazırlanmıştır. Yayınlanmak üzere dergiye gönderilen yazılar daha önce başka bir dergide yayımlanmamış (bilimsel toplantılarda sunulmuş ve tam metin yayımlanmış bildiriler dahil) veya yayımlanmak üzere eşzamanlı olarak herhangi bir dergiye gönderilmemiş olmalıdır. Dergiye gönderilen yazılar, bir Editör ve en az iki danışman (hakem) tarafından incelenmek suretiyle tek-kör eş değerlendirme (peer review) sürecine alınır. Dergimize gönderilen yazıların herhangi bir aşamada, amaca yönelik bir yazılım aracılığıyla intihal açısından incelenebileceği hakkını saklı tutar. Bu amaçla intihale yönelik izinsiz alıntı ya da düzmece veriler, sahtecilik (tablo şekil ya da araştırmada verilerin uydurma ya da manipüle edilmiş olması) ve araştırmada uygunsuz insan ya da hayvan denekler kullanımına yönelik incelemeler söz konusu

olabilir. Bu standartlara uygun olmayan yazılar dergide yayımlanmaz. Bu standartlara uygun olmayan yazılar dergide yayımlanmaz. Bu kural, yayımlanma sonrası aşamada saptanabilecek bu standartlarla ilgili herhangi bir uyumsuzluk durumunda da geçerlidir ve yazının yayımdan geri çekilmesini gerektirir. Yayın etiği gereği dergimiz intihal ya da duplike yayın şüphesi durumlarını rapor edecektir. Dergimiz, yayın etiğinin kötüye kullanımı ya da ihlali ile ilgili olası durumlarda COPE tarafından geliştirilen Yayın Etiği Akış Şemalarını temel alır.

Yazar Sorumluluğu

Yazarlar gönderdikleri yazıların özgünlüğünü teminat altına almalıdır. Yazının daha önce herhangi bir yerde, herhangi bir dilde yayımlanmadığı ya da yayımlanmak üzere değerlendirmeye alınmış olmadığını beyan etmelidirler. Geçerli telif hakkı sözleşme ve yasalarına uymalıdır. Dergimizde tablo, şekil ya da diğer katkı sunan alıntılar gibi telifli materyal ancak geçerli izin ve telif onayı ile yayımlanır. Yazarlar; başka yazarlar, katkı sağlayıcılar ya da kaynaklara uygun bir biçimde atıf yapmalı ve ilgili kaynakları belirtmelidir. Araştırma türü yazıların (kısa raporlar dahil) yazar(lar)ı "çalışmayı tasarlama", "verileri toplama", "verileri inceleme", "yazıyı yazma" ve "verilerin ve analizlerin doğruluğunu onaylama" aşamalarından en az 3 tanesine katılmış olmak ve bu durumu beyan etmek zorundadır. Yazarlar, çalışma ile ilgili bilinmesi gereken ve çalışmanın bulgularını ya da bilimsel sonucunu potansiyel olarak etkileyebilecek bir mali ilişkiyi ya da çıkar çatışması (conflict of interest) veya rekabet (competing interest) alanlarını açıklamakla yükümlüdür. Çalışmaya yapılan tüm mali katkıları, sponsorlukları ya da proje desteklerini açıklıkla bildirmelidirler. Derginin Çıkar Çatışması Politikası ile ilgili ayrıntılı bilgiyi de içeren ve olası çıkar çatışması durumunda kullanılacak "Çıkar Çatışması Beyan Formu"na PDF dokümanı olarak erişilebilir. Yazar yayımlanmış yazısında anlamlı bir bilimsel hata ya da uygunsuzluk saptadığında, yazıyı geri çekme ya da hatayı düzeltme amacıyla olabildiğince hızlı bir şekilde Editör ile temasa geçme yükümlülüğünü taşır.

Hakem Sorumlulukları

Hakemler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, cinsiyet tercihi, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Hakemler açısından; araştırma, yazarları ya da destekleyicileri ile ilgili bir çıkar veya rekabet çatışması bulunmamalıdır. Hakem kararları nesnel olmalıdır. Hakemler yazar tarafından atıf yapılmamış yayımlanmış ilintili yayınları belirtmelidir. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin gizli tutulması ve yazar tarafından yapılan telif hakkı ihlali ve intihal durumlarının farkına vardığında Editöre bildirilmesi ile yükümlüdürler. Hakem, gönderilen bir yazının içeriğinin kendi bilimsel alanı ya da birikimi ile uyumsuz olduğunu düşündüğünde ya da hızlı bir değerlendirme yapamayacağı durumlarda Editörü bilgilendirmeli ve değerlendirme sürecinden affını istemelidir.

Editör Sorumlulukları

Editörler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, cinsiyet tercihi, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirmelidir. Gönderilen yazıların

yayımlanması için adil bir eş değerlendirme süreci sağlamalıdır. Gönderilen yazı ile ilgili tüm bilgilerin yayımlanana kadar gizli tutulmasını garanti altına almalıdırlar. Editörler yayının içeriği ve toplam kalitesinden sorumludur. Erratum sayfaları yoluyla gerektiğinde düzeltme yayımlamalıdır. Editör; yazarlar, editörler ve hakemler arasında olabilecek herhangi bir çıkar veya rekabet çatışmasına olanak vermemelidir. Ulusal Romatoloji Dergisinde hakem atamasında sadece Editör tam yetkiye sahip olup yazıların yayımlanması ile ilgili sonuç kararından da kendisi sorumludur.

YAYIN POLİTİKASI

Tüm makaleler bilimsel katkıları, özgünlük ve içerikleri açısından bilimsel komite tarafından değerlendirilecektir. Yazarlar verilerinin doğruluğundan sorumludurlar. Dergi gerekli gördüğü yerlerde dil ve uygun değişiklik yapma hakkını saklı tutar. Gereğinde makale revizyon için yazara gönderilir. Daha önce herhangi bir dilde yayımlanmış makaleler dergide yayımlanmak üzere kabul edilmeyecektir. Yazarlar bir başka dergide yayımlanmak üzere olan makaleyi teslim edemez. Tüm değişiklikler, yazar ve yayıncının yazılı izin alındıktan sonra yapılacaktır. Tüm makalelerin tam metinleri derginin www.manuscriptmodule.com/raed web sitesinden indirilebilir.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org/>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. JAMA 2001; 285:1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>).

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al, for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4) (<http://www.stard-statement.org/>).

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting "Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology" (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

GENEL KURALLAR

Aşağıda belirtilen özelliklerin dışında yazılarla ilgili ilkeler açısından "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform Requirements for Manuscripts" dokümanları (www.icmje.org) esas alınmalıdır.

Dergiye gönderilecek yazılarda bulunması gereken bölümler sırası ile şunlardır ve her biri ayrı sayfada başlayacak şekilde sunulmalıdır:

Sayfa 1: Başlık sayfası

Sayfa 2: Türkçe Başlık, Özet ve Anahtar Sözcükler

Sayfa 3: İngilizce Başlık (Title), Özet (Abstract) ve Anahtar Sözcükler (Key words)

Sayfa 4 ve sonrası: Temel Metin

Sonraki sayfa: Kaynaklar

Sonraki sayfa: Tablo Açıklama Yazısı ve Tablo (her tablo ayrı sayfada belirtilmelidir)

Sonraki sayfa: Şekil ve Resim Alt Yazıları ve Resim/Şekiller (her şekil ayrı sayfada belirtilmelidir)

Başlık Sayfası

Başlık sayfasında aşağıdaki sıralama gözetilmelidir:

- 1- Yazının gönderildiği kategori (klinik araştırma, deneysel çalışma, derleme, olgu sunumu vb)
- 2- Yazının başlığı (başlık 80 karakteri geçmemeli ve standart dışı kısaltmalar içermemelidir)
- 3- Yazarların ad, soyad, iletişim adresleri ve araştırmanın yapıldığı sırada çalıştıkları kurum
- 4- Yazının, dergide yayınlandığında devam sayfalarının üst tarafında görünmesi arzu edilen ve 40 karakteri geçmeyen kısaltılmış başlığı
- 5- Varsa destekleyen kurum ve kuruluşlar
- 6- Yazı daha önce sunulmuşsa, sunulduğu toplantının ayrıntıları
- 7- İletişim kurulacak yazarın haberleşme bilgileri
- 8- Eğer varsa yazının içeriğiyle ilgili maddi desteğin belirtilmesi

Türkçe Özet

Araştırma yazılarında Amaç, Yöntem, Bulgular ve Sonuç bölümlerinden oluşmalı ve 250 kelimeyi geçmemelidir. Derleme ve olgu bildirilerinde yapılandırılmamış özet verilmelidir. Olgu sunumlarının özeti 100 kelimeyi geçmemelidir. Türkçe özet sayfasında en az 3 en fazla 6 anahtar kelime belirtilmelidir.

İngilizce Özet

Araştırma yazılarında Objectives, Methods, Results ve Conclusion bölümlerinden oluşmalıdır ve 250 kelimeyi geçmemelidir. İngilizce Özet sayfasında en az 3 en fazla 6 İngilizce anahtar sözcük belirlenmeli, yazının İngilizce başlığı eklenmelidir.

Temel Metin

Giriş, Hastalar/Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Kısaltmalar standart olmalı ve ilk

kullanıldığında parantez içinde açıklanmalıdır. Ölçümlerde uluslararası kabul edilmiş birimler kullanılmalıdır.

Tablo, Şekil ve Resimler

Metinde kullanış sırasına göre numaralandırılmalı ve gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır. Olgularda kullanılan fotoğraflarda izin alınmalı ve tanınmayı önlemek için gerekli tedbirler uygulanmalıdır. Fotoğraf ve varsa çizim kalitesine özen gösterilmelidir. Yayın Kurulu yeterli kalitede olmadığı gerekçesiyle tablo, şekil ve resimlerde düzeltme veya yenileme isteğinde bulunabilir. Şekil ve resimlerin orijinal olmaları gerekir. Başka bir yayın içinde kullanılmış bulunan resim, şekil ve grafiklerin dergimizde yayımlanabilmesi için, gerekli izinler yazarlar tarafından ve makale başvurusu yapılmadan önce alınmalıdır. İzin alındığını gösterir belgenin kopyası yazıyla birlikte dergiye gönderilmelidir.

Kaynaklar

Kaynaklar güncel ve yazı için gerekli olanlardan seçilmelidir. Yazı metninde kaynaklar parantez içinde gösterilmeli ve kullanış sırasına göre numaralandırılmalıdır. Süreli yayın adları PubMed kurallarına uygun olarak kısaltılmalı, burada yer almayan dergilerin adlarında kısaltma kullanılmamalıdır. Bildiri özetlerinin kaynak gösterilmesinden kaçınılmalıdır. Bir dergi tarafından kabul edilmiş fakat henüz yayımlanmamış olan yazılar gerektiği şekilde belgelendirilerek kaynak olarak kullanılabilir. Kabul edilmemiş yazılar da dahil olmak üzere bunun dışındaki bilgi, yazı içinde "yayımlanmamış gözlem" olduğu belirtilerek kullanılabilir. Kaynaklar aşağıdaki örneklere göre yazılmalı ve 6 yazara kadar olan kaynaklarda yazarların tamamı sunulmalı, daha fazla yazarı olan kaynak künyeleri, ilk 3 yazar ve sonuna ve ark. (yabancı dildeki kaynakların künyelerinde et al.) kısaltması gelecek şekilde düzenlenmelidir. Kaynakların doğruluğu açısından sorumluluk yazarlara aittir.

Örnekler

Türkçe süreli yayın örneği:

Göksedef D, Ömeroğlu NÖ, Denli Ş, Üreyen C, Sayılğan C, İpek G. Sistemik lupus eritematozuslu bir olguda aort yetmezliği nedeniyle aort kapak replasmanı. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2008;39:73-5.

Yabancı dilde süreli yayın örneği:

Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. J Rheumatol 1990;17:994-1002.

Elektronik dergide yayımlanan süreli yayın örneği:

Yurdakul S. Is there really a higher risk for infection with anti TNF-alpha agents or is there a selection bias? Lett Ed Rheumatol 1(1):e110006. doi:10.2399/ler.11.0006

Kitap bölümü örneği:

Buchanan WW, Dequeker J. History of rheumatic diseases. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. Rheumatology. Edinburgh: Mosby; 2003:3-8.

Hazırlanan yazıların dergiye gönderilmeden önce aşağıdaki kontrol listesine göre gözden geçirilmesi önerilir:

- 1- Başlık sayfası
- 2- Özetler (Türkçe ve İngilizce; olgu sunumlarında en fazla 100 sözcük, diğerlerinde en fazla 250 sözcük; araştırma yazılarında yapılandırılmış)
- 3- Anahtar sözcükler (en az 3'er adet)
- 4- Temel metin (alt başlıklar)

- 5- Kaynaklar (ICMJE kurallarına uygunluk)
- 6- Şekil, tablo ve resimler (numaralandırma; alt yazılar; özgünlük/izin yazısı)
- 7- Başvuru mektubu
- 8- Telif Hakkı Devir Formu (tüm yazarlar tarafından imzalanmış)
- 9- Çıkar Çakışması Beyan Formu (gereğinde)

Journal of Turkish Society for Rheumatology (formerly RAED Journal), the official organ of Turkish Society for Rheumatology, is a peer-reviewed scientific journal published semiannually in Turkish or English (p-ISSN: 2651- 2653). The journal publishes original contributions in the form of experimental and clinical research articles, case reports, reviews, news, letters to the editor and authors as well as announcements related to all topics of rheumatology. Also, abstracts or full texts of scientific meetings in rheumatology can be published as supplements of the journal. The reviews are usually invited; therefore it is necessary to contact the Editor before sending them to the journal. The journal does not accept reviews which are directly submitted.

The article types in the journal are classified as below:

- Clinical Research Article
- Experimental Study
- Case Report
- Review
- Letter to the Editor
- Recommendation
- Letter to the Author
- Book Review
- News
- Abstracts

ETHICS & PEER-REVIEW

Journal of Turkish Society for Rheumatology is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being returned or rejected.

Manuscripts sent to the journal for publication should not have been previously published in another journal or sent to any journal simultaneously to be published. Manuscripts prepared from papers presented at scientific meetings can be sent to the journal, provided that they are not fully published. Incoming articles are pre-examined by Editorial Board. Manuscripts that are not suitable for publication purposes may be rejected directly or sent back to the author for publication and publication rules without being evaluated by the

reviewer. Among the articles deemed appropriate for the scope of the journal, clinical research, experimental study, review and case report class articles enter the peer-review process. The Editorial Board is empowered to propose the corrections and changes it deems necessary during the preparation of the articles sent to the journal in line with the comments and suggestions of the reviewers. In order to ensure language unity, he/she can make word changes that do not change the scientific meaning of the sentence. After the necessary correction steps have passed in the peer evaluation process, the proof of the articles that are made ready for publication and the page layout is sent to the relevant author (for whom correspondence is made) for the final print approval.

Research Ethics

The author (s) should indicate in their articles that Informed Consent was received from the participating individuals in the studies conducted on people and send the approval document (s) received from the Ethics Committee or equivalent board of the institution where the study was conducted. In case reports, a document must be presented, indicating that each case is informed that their information will be used for publication. All work must have been done in accordance with the final amendments to the Helsinki Declaration. Patient information should be obtained in accordance with the Patient Rights Regulation published in the Official Gazette dated 01.08.1998 and numbered 23420. The European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purpose, by the Universal Declaration of Animal Rights, which reports results on animals, for the Protection of Vertebrates to be Used for Experimental and Other Scientific Purposes, T.C. The Regulation of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs on the Production Areas of the Experimental Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes and the Regulation on the Establishment Operation Control Procedures and Principles of the Laboratory to Experiment, the Principles of Laboratory Animal Science, by the care and use of laboratory animals. If it is available in accordance with the rules and principles contained in the relevant manuals and in the institution where the study is carried out, it should be made after approval from the Experimental Animals Ethics Committee. Ethics Committee approval must be submitted with the letter. In the articles, the information should be given about post-operative pain-relieving treatment methods used in human and animal studies.

Publication Ethics and Malpractice Statement

Journal of Turkish Society for Rheumatology undertakes to apply the publication ethics to the highest standards and to comply with the following principles of the Publication Ethics and Abuse Declaration. This declaration is prepared based on the suggestions and guidelines developed by the journal on editors of the Committee on Publication Ethics (COPE), Council of Science Editors (CSE), World Association of Medical Editors (WAME) and International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Manuscripts sent to the journal for publication should not have been previously published in another journal (including papers presented at scientific meetings and published in full text) or simultaneously not sent to any journal for

publication. Manuscripts sent to the journal are taken into the peer review process by an Editor and at least two consultants (reviewers). Our journal reserves the right to examine the submitted articles at any stage in terms of plagiarism through a purposeful software. For this purpose, unauthorized quotations or fraudulent data regarding plagiarism, fraudulence (made up or manipulated in the form or research data of the table) and investigations may be subject to inappropriate human or animal subjects. Manuscripts that do not comply with these standards are not published in the journal. This rule also applies in case of any incompatibility with these standards which can be determined at the post-publishing stage and requires the withdrawal of the article from the publication. Due to publication ethics, our journal will report cases of plagiarism or duplicate publication. Our journal is based on Publication Ethics Flowcharts developed by COPE in possible situations related to malpractice or violation of publication ethics.

Author Responsibility

Authors should ensure the authenticity of the articles they send. They must declare that the manuscript has not been published in any language, or has been evaluated for publication. They must comply with applicable copyright contracts and laws. In our journal, copyrighted material such as tables, figures or other contributory citations is published only with valid permission and copyright approval. Authors; other authors, contributors or sources should cite appropriately and indicate relevant sources. Participating in at least three stages of research type articles (including short reports) "designing the study", "collecting data", "reviewing data", "writing the article" and "confirming the accuracy of data and analysis" must declare. The authors are responsible for disclosing a financial relationship or areas of conflict of interest or competing for interest that should be known about the study and potentially affect the findings or scientific outcome of the study. They must explicitly report all financial contributions, sponsorships or project supports to the study. The "Conflict of Interest Declaration Form", which contains detailed information about the journal's Conflict of Interest Policy and can be used in case of potential conflict of interest, is available as a PDF document. When the author detects a meaningful scientific error or non-compliance in his published article, he has an obligation to contact the Editor as quickly as possible for the purpose of withdrawing or correcting the article.

Reviewer Responsibilities

Reviewers evaluate incoming articles in terms of scientific content, regardless of their authors' ethnicity, gender, gender preference, nationality, religious belief, or political philosophy. For the reviewers; there should be no conflict of interest or competition regarding research, authors or promoters. Reviewer decisions must be objective. The Reviewers should indicate the related publications that have not been cited by the author. They are obliged to keep all information regarding the submitted article confidential and inform the Editor when they become aware of copyright infringement and plagiarism by the author. The reviewer should inform the Editor and ask for forgiveness from the evaluation process when he considers that the

content of a sent article is incompatible with his or her scientific field or knowledge, or when he cannot make a quick evaluation.

Editor Responsibilities

Editors should evaluate incoming articles in terms of scientific content, regardless of their authors' ethnicity, gender, gender preference, nationality, religious belief, or political philosophy. They must provide a fair peer-review process for the publication of the submitted articles. They must ensure that all information regarding the submitted letter is kept confidential until it is published. Editors are responsible for the content and overall quality of the publication. If necessary, they should publish a correction through the Erratum pages. The Editor should not allow any conflicts of interest or competition between authors, editors and reviewers. Only the Editor has full authority in the assignment of the reviewers in the Journal of Turkish Society for Rheumatology and is also responsible for the final decision on the publication of the articles.

PUBLICATION POLICY

All articles will be evaluated by the scientific committee in terms of their scientific contributions, originality and content. Authors are responsible for the accuracy of their data. The journal reserves the right to change the language and appropriate changes where it deems necessary. If necessary, the article is sent to the author for revision. Articles previously published in any language will not be accepted for publication in the journal. Authors cannot submit an article that is about to be published in another journal. All changes will be made after the written permission of the author and publisher. The full text of all articles can be downloaded from the journal's website, www.manuscriptmodule.com/raed.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2013, archived at <http://www.icmje.org/>).

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials (Moher D, Schultz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. JAMA 2001; 285: 1987-91) (<http://www.consort-statement.org/>);

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org/>);

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy (Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Ann Intern Med 2003;138:40-4.) (<http://www.stard-statement.org/>);

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies (<http://www.strobe-statement.org/>);

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

GENERAL RULES

Apart from the features mentioned below, "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform Requirements for Manuscripts" documents (www.icmje.org) should be taken as a basis.

The sections that should be included in the articles to be sent to the journal are as follows and should be presented in a way that each starts on a separate page:

Page 1: Title page

Page 2: Turkish Title, Abstract and Keywords

Page 3: Title, Abstract and Key Words in English

Page 4 and afterwards: Main Text

Next page: Resources

Next page: Table Explanation and Table (each table should be specified on a separate page)

Next page: Figure and Image Subtitles and Image / Shapes (each shape must be specified on a separate page)

Title Page

The title page should be considered in the following order:

- 1- The category in which the article was sent (clinical research, experimental study, review, case report, etc.)
- 2- Title of the article (the title should not exceed 80 characters and should not contain non-standard abbreviations)
- 3- Name, surname, contact addresses of the authors and the institution they work at the time of the research
- 4- The abbreviated title of the article, which is desired to appear at the top of the continuation pages when published in the journal and does not exceed 40 characters.
- 5- Supporting institutions and organizations, if any
- 6- If the article has been submitted before, details of the meeting it was presented
- 7- Communication information of the author to be contacted
- 8- Indicating the financial support regarding the content of the article, if any

Turkish Abstract

The research articles should consist of the Objectives, Methods, Results and Conclusion sections and should not exceed 250 words. An unstructured abstract should be provided in reviews and case reports. The abstract of case reports should not exceed 100 words. A

minimum of 3 and a maximum of 6 keywords should be specified in the Turkish abstract page.

English Abstract

The research articles should consist of Objectives, Methods, Results and Conclusion sections and should not exceed 250 words. At least 3, maximum of 6 English keywords should be determined in the English Abstract page, and English title of the article should be added.

Main Text

The introduction should consist of the Patients / Materials and Methods, Results, Discussion and References sections. Abbreviations should be standard and should be explained in parentheses when they are used first. Internationally accepted units should be used in the measurements.

Tables, Figures and Images

It should be numbered in the order of use in the text, and unnecessary use should be avoided. In the photographs used in the cases, permission should be obtained, and necessary measures should be applied to prevent recognition. Attention should be paid to the quality of photographs and drawings if any. Editorial Board may request correction or renewal in tables, figures and pictures on the grounds that it is not of sufficient quality. Figures and pictures must be original. In order for the pictures, figures and graphics used in another publication to be published in our journal, the necessary permissions must be obtained by the authors and before applying for an article. A copy of the document indicating that the permit has been obtained must be sent to the journal with the article.

References

References should be selected from the ones that are up to date and necessary for the article. References in the text should be indicated in parentheses and numbered according to the order of use. Name of the journals should be abbreviated in accordance with PubMed rules, and abbreviations should not be used in the names of journals which are not included here. Citation of proceedings should be avoided. Manuscripts accepted by a journal but not yet published can be documented as required and used as a source. Information other than this, including unaccepted articles, can be used by stating that there is "unpublished observation" in the article. References should be written according to the examples below, and all the authors should be presented in references up to 6 authors, references which have more authors should be arranged in a way that "et al." abbreviation will be placed at the end of the first three authors. The responsibility for the accuracy of the references belongs to the authors.

Examples

Periodical publication example in Turkish:

Göksedef D, Ömeroğlu NÖ, Denli Ş, Üreyen C, Sayılğan C, İpek G. Sistemik lupus eritematozuslu bir olguda aort yetmezliği nedeniyle aort kapak replasmanı. Cerrahpaşa Tıp Dergisi 2008;39:73-5.

Periodical publication example in a foreign language:

Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow-acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis: a 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990;17:994-1002.

Example of periodical publication published in an online journal:

Yurdakul S. Is there really a higher risk for infection with anti TNF-alpha agents or is there a selection bias? *Lett Ed Rheumatol* 1(1):e110006. doi:10.2399/ler.11.0006

Example of book section:

Buchanan WW, Dequeker J. History of rheumatic diseases. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Edinburgh: Mosby; 2003:3-8.

It is recommended that the prepared articles are reviewed according to the following checklist before being sent to the journal:

- 1- Title page
- 2- Abstracts (Turkish and English; maximum 100 words in case reports, maximum 250 words in others; structured in research papers)
- 3- Keywords (at least three each)
- 4- Main text (subheadings)
- 5- Resources (Compliance with ICMJE rules)
- 6- Figures, tables and pictures (numbering; subtitles; originality/permission letter)
- 7- Application letter
- 8- Copyright Transfer Form (signed by all authors)
- 9- Conflict of Interest Declaration Form (if required)

Öneri / Recommendation

- 1** **Türkiye Romatoloji Derneği Romatoloji Uzmanları için Koronavirüs (Covid-19) salgını sırasında hastalık yönetimi önerileri**
Turkish Society for Rheumatology COVID-19 clinical guidance for the management of patients with rheumatic diseases
Hakan Babaoğlu; Ankara, Türkiye

Orijinal Araştırma / Original Article

- 3** **Diz osteoartrinde radyografik olarak eklem aralığı mesafesi ölçümü tekrarlanabilir bir metottur**
Quantification of the radiographic joint space width in knee osteoarthritis is a reproducible method
Tayfun Akalın, Berna Göker, Joel A. Block; Kayseri, Ankara, Türkiye, Chicago, ABD
- 7** **Tersiyer bir merkezde romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarının takipten çıkma sıklığı**
Frequency of lost to follow-up of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients in a tertiary center
Sinem Nihal Esatoğlu, Fatih Çelik, Merve Yeşilsancak, Fatma Doymaz, Serdal Uğurlu; İstanbul, Türkiye
- 12** **Ankilozan spondilitte serum vasküler endotelial büyüme faktörü ve osteokalsin düzeylerinin değerlendirilmesi**
Evaluation of serum level of the vascular endothelial growth factor and osteocalcin in patients with ankylosing spondylitis
Dilek Solmaz, Hale Bülbül, Sadettin Uslu, Didem Kozacı, Neslihan Karaca, Gerçek Can, Servet Akar; İzmir, Aydın, Türkiye
- 17** **Romatoid artrit tedavisinde kullanılan abatasept tedavisinin subkütan ve intravenöz uygulamaları benzer etkinlik sergilemektedir**
Subcutaneous and intravenous applications of abatacept therapy used in the treatment of rheumatoid arthritis show similar efficacy
Ahmet Karataş, Burak Öz, Ahmet Yıldırım, Servet Yolbaş, Süleyman Serdar Koca; Elazığ, Malatya, Türkiye
- 22** **İdiyopatik retroperitoneal fibrozis: 17 olguluk tek merkez deneyimi**
Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A single center case series of 17 patients
Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Serdar Sezer, Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, Mücteba Enes Yayla, Murat Torgutalp, Tahsin Murat Turgay, Gülay Kınıklı, Aşkın Ateş; Ankara, Türkiye

Olgu Sunumu / Case Report

- 27** **Renal yetersizlikle komplike olan ankilozan spondilit olgusunda sekukinumab deneyimi**
Secukinumab experience in a case of ankylosing spondylitis complicated with renal failure
Firdevs Ulutaş, Uğur Karasu, Serdar Kaymaz, Veli Çobankara; Denizli, Türkiye

Haberler / News

Değişim Zamanı

Sevgili Okurlarımız,

2009 yılından bu yana düzenli çıkmakta olan Ulusal Romatoloji Dergisinin 2020 yılında Ulusal ve Uluslararası dizinlere girmek hedefine yöneldiğini büyük bir sevinçle bildirmek isterim.

Bu amaç doğrultusunda, daha önce yılda iki sayı olarak yayınlanan dergimiz bu yıl itibariyle düzenli olarak yılda üç sayı şeklinde yayınlanacak olup, klinik araştırma, derleme, olgu bildirimleri ve öneriler başlıkları ile hem basılı olarak, hem de dijital ortamda yine kendi sitesinde (<http://www.raeddergisi.org/>), ancak "Ulusal Romatoloji Dergisi" adıyla yayınlanmaya devam edecektir.

Dinamizmin devamı için Editör Yardımcılığına seçilen iki yeni genç Editör Yardımcılarımız Dr. Murat Torgutalp ve Dr. Hakan Babaoğlu'na 'hoş geldiniz' derken, bugüne kadar emeklerini esirgemeyen diğer Editörler Kurulu üyelerimize, nitelikli yazılarıyla bize destek olan yazarlarımıza ve akademik değeri yüksek bir Romatoloji dergisinin devamı için emek ve zamanını veren hakemlerimize içtenlikle teşekkürler ederiz.

Dergimizin ulusal ve uluslararası dizinlere girme hedefi doğrultusunda yol haritasını birlikte oluşturduğumuz ve bu doğrultuda her türlü teknik desteği bizlerden esirgemeyen yeni yayınevimiz Galenos Yayınevi'ne de teşekkürü bir borç bilirim.

2020 yılı içerisinde, Ağustos ve Aralık aylarında basılacak olan 2. ve 3. sayılarımız için derleme ve olgu sunumu türlerindeki yazılarımızın şimdilik yeterli sayıda ve basıma hazır olduğunu hatırlatarak, dizinlere girme hedeflerimiz doğrultusunda "Klinik Araştırma" başlığı altındaki yazılara daha fazla ihtiyacımız olduğunu ve bu hususta hepimizin desteğini beklediğimizi belirtmek isterim.

Saygılarımla,

Editörler Kurulu adına
Haner Direskeneli
Editör

Türkiye Romatoloji Derneği Romatoloji Uzmanları için Koronavirüs (Covid-19) salgını sırasında hastalık yönetimi önerileri

Turkish Society for Rheumatology COVID-19 clinical guidance for the management of patients with rheumatic diseases

© Hakan Babaoğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş

Koronavirüs ailesinden yeni tanımlanan SARS-CoV-2 virüsü pandemiye neden olarak ciddi global bir sağlık sorunu haline gelmiştir. SARS-CoV-2'nin neden olduğu enfeksiyon, dünya sağlık örgütü tarafından COVID-19 olarak adlandırılmaktadır. COVID-19 hastaların büyük çoğunluğunda (%80) hafif veya orta şiddette seyrederken, yaklaşık %14'ünde ciddi pnömoni ve hipoksi ve yaklaşık %6'sında solunum yetmezliği, septik şok ve multiorgan yetmezliği gibi ciddi klinikler ile seyredebilmektedir.^[1] Şimdiye kadar edinilen bilgilere göre, yaş ciddi hastalık için oldukça geçerli bir risk faktörü olarak görülmektedir.^[2-4] Kardiyovasküler ve solunum hastalıkları, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklar ve olasılıkla erkek cinsiyeti diğer risk faktörleridir.^[2-4] An itibarıyla, otoimmün veya otoenflamatuvar romatizmal hastalıkların ve immünoşüpresif veya immünomodülatör tedavi kullanımının ciddi hastalık için bir risk faktörü olabileceğine dair çalışma mevcut değildir.

İmmünoşüpresif tedavi kullanan veya immünoşüpresif durumda olan hastaların enfeksiyonlara daha yatkın olduğu bilinmektedir. Akılcı immünoşüpresif kullanımı, tarama, primer koruma ve dinamik tedavi yaklaşımlarına rağmen enfeksiyonlar romatolojik hastalıklarda önemli mortalite sebebi olmaya devam etmektedir.^[5,6] Fakat, immünoşüpresif tedavi kullanımının SARS-CoV-2

enfeksiyonuna yatkınlık yarattığı veya ciddiyetini arttırdığına dair henüz kanıt mevcut değildir. Aksine, organ transplantasyonu nedeniyle immünoşüpresif tedavi alan hastalarda ciddi COVID-19'un enfeksiyonunun daha sık olmadığını belirten çalışma mevcuttur.^[7] Ayrıca hastalarımızın tedavisinde kullandığımız bazı immünomodülatör ve biyolojik tedavilerin COVID-19 enfeksiyonunda kullanılmasını destekleyen yayınlar ve öneriler^[8] romatologlar açısından bir ikilem yaratmıştır. Uluslararası Romatoloji çalışma grubunun bu bağlamda yayınladığı ilk veriler çok yakın bir gelecekte daha net bilgiler edinebileceğimizi göstermektedir.^[9]

Türkiye Romatoloji Derneği aşağıdaki önerileri COVID-19 pandemisi döneminde uygulanmak üzere uzman görüşüne dayalı olarak sunmuştur. Bu öneriler yayınlandığı tarihten itibaren kanıtlar geldikçe güncellenecektir.

Öneriler

Stabil Romatolojik hastalığı olan hastalar için öneriler

1. Otoimmün ve otoenflamatuvar hastalığı olan bireyler, mevcut hastalığın organ tutulumu (solunum sistemi, kardiyovasküler, renal, hematolojik vs.), kullandıkları immünoşüpresif ve/veya immünomodülatör tedaviler ve olası komorbiditiler (ileri yaş, hipertansiyon, diyabetes

İletişim / Correspondence:

Hakan Babaoğlu

Tel.: +90 533 624 51 75 E-posta: hakanbabaoglu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3728-0259

Geliş Tarihi / Received: 17.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 20.04.2020

Atıf / Cite this article as: Babaoğlu H. Türkiye Romatoloji Derneği Romatoloji Uzmanları için Koronavirüs (Covid-19) salgını sırasında hastalık yönetimi önerileri. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):1-2

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



mellitus, kardiyovasküler veya solunum sistemi hastalıkları) nedeniyle ciddi enfeksiyon riskine sahip olabilir.

a. Hastalar yukarıda belirtilen faktörlere göre değerlendirilerek, ciddi enfeksiyon riski taşıdığı ön görülenlere uygun görülen koruyucu sosyal değişiklikler (ev izolasyonu, evden çalışmanın desteklenmesi, çalışma saatlerinin değiştirilmesi, maske kullanımı vs.) açıklanmalıdır.

2. Hastaları remisyonunda tutmak bu dönemde fazlasıyla önemlidir. Acil olmayan elektif işlemlerden kaçınmak olası COVID-19 maruziyetini engelleyebilir. Aksine bir kanıt yayınlanmadığı sürece romatizmal hastalığı olan ve COVID-19 tanısı kesinleşmiş hastalarla teması olmayan bir hasta, ya da tanı konmuş COVID-19 veya aktif enfeksiyonu olmayan hastaların pandemi öncesinde kullandıkları tedavi rejimlerine devam edilmeli, kullanmakta oldukları immünoşüpresif, immünomodülatör veya biyolojik tedavileri kesilmemelidir.

3. Klinik olarak uygun durumlarda ilaç dozu azaltılabilir veya doz aralığı açılabilir.

a. Hastaların altta yatan komorbiditeleri (ileri yaş, hipertansiyon, eşlik eden kardiyovasküler veya solunum problemleri, diabetes Mellitus), kullandığı tedavi rejimi, hastalığın tipi veya şiddetine, virüs maruziyet olasılığına göre tedavide geçici ertelemeler veya intravenöz kullanımdan subkütan kullanıma geçiş gibi kararlar hastaya göre kişiselleştirilerek alınabilir.

4. COVID-19 yüksek risk maruziyeti (COVID-19 enfeksiyonu kesinleşmiş bireyle 15 dakikadan uzun süre, 2 metreden kısa mesafede temas) durumunda hidroklorokin, sulfasalazin ve glukokortikoid dışındaki tedavilerinin kesilmesi açısından değerlendirilmelidirler.

5. COVID-19 şüphesi olan akut solunum yolu enfeksiyonu veya kesin COVID-19 enfeksiyonu durumunda hidroklorokin ve glukokortikoid dışındaki tedavilerinin kesilmesi açısından değerlendirilmelidirler.

6. Mevcut kullanılan steroid dozu aniden kesilmemeli, klinik olarak elverişli ise azaltılmalıdır.

Tedavi arttırma veya yeni tedavi başlanması gereken hastalar için öneriler

1. Hastalar, enfeksiyon riskini artırabilecek herhangi bir tedaviye başlama konusunda tedirgin olacaklardır. Hastalığın ciddiyeti ve hasar bıraktıracı özelliği değerlendirilerek yeni tedaviye (biyolojik veya DMARD'ler) başlama ve tedavinin ertelenmesi halinde gelişebilecek sonuçlar dahil olmak

üzere tedavi kararları hastalarla konuşularak alınmalıdır. Komorbiditelerin COVID-19 ile ciddi enfeksiyon riskini önemli ölçüde arttırdığı dikkate alınarak tedaviye başlama kararı özenle verilmelidir.

2. DMARD tedavisinin başlanması gereken hastalar için, klinik durum izin veriyorsa daha kısa yarı ömre sahip olanlar düşünülmelidir.

3. Biyolojik veya küçük molekül tedavisine yeni başlayan veya biyolojik ilaçları değiştirilmesi planlanan hastalara genel enfeksiyon riskinin tedaviye başladıktan sonraki ilk 4-6 ay içinde yüksek olduğu belirtilmelidir.

4. Eğer ciddi bir hastalık aktivitesi, hasar veya morbidite riski mevcut ise hastanın riski anladığından emin olduktan sonra ileri tedaviye geçilmelidir.

5. Pandemi sırasında steroid başlanması gerekiyorsa, mümkün olan en düşük dozda başlanmalı ve klinik durum izin verdiğinde olabildiğince hızlı bir şekilde azaltılmalıdır.

Kaynaklar

1. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed at: [https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) on March 20, 2020.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics Of Coronavirus Disease 2019 In China. *N Engl J Med* 2020;28.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
4. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020:24.
5. Dhital R, Pandey RK, Poudel DR, Oladunjoye O, Paudel P, Karmacharya P. All-cause hospitalizations and mortality in systemic lupus erythematosus in the US: Results from a national inpatient database. *Rheumatol Int* 2020;40:393-7.
6. Ogdie A, Maliha S, Shin D, Love TJ, Baker J, Jiang Y, et al. Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2017;56:907-11.
7. D'Antiga L. Coronaviruses and immuno-suppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020 March 20.
8. T.C Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi. Accessed at: https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19_Rehberi.pdf on April 16,2020
9. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Gossec L, Strangfeld A, Carmona L, Mateus EF, et al. Rheumatic disease and COVID-19: initial data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance provider registries. *Lancet Rheumatology.* 2020 April 16.

Diz osteoartritinde radyografik olarak eklem aralığı mesafesi ölçümü tekrarlanabilir bir metottur

Quantification of the radiographic joint space width in knee osteoarthritis is a reproducible method

● Tayfun Akalın¹, ● Berna Göker², ● Joel A. Block³

¹Kayseri Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Rush Üniversitesi, Romatoloji Bilim Dalı, Chicago, ABD

Öz

Amaç: Diz eklem aralığı mesafesinin (EAM) radyografik olarak ölçümü, osteoartrit (OA) progresyonunun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır ve OA hastalık modifikasyonunun değerlendirilmesinde Gıda ve İlaç İdaresi tarafından kabul edilen tek yapısal sonlanım ölçütüdür. Bu çalışmanın amacı, medial diz OA'sı olan hastalarda, ImageJ yazılımı (US NIH, Bethesda, MD, <https://imagej.nih.gov/ij/>) kullanılarak yapılan medial diz EAM ölçümlerinin uzun ve kısa dönem tekrarlanabilirliğini değerlendirmektir.

Yöntem: Semptomatik medial diz OA'sı olan (Kellgren-Lawrence grade 2-3, 100-mm Görsel Analog skalada >30 mm ağırlı) 37 hastanın en fazla ağrı olan dizleri değerlendirildi. Diz 20° fleksiyon pozisyonunda, floroskopi eşliğinde posteroanterior grafileri (Lyon Schuss tekniği) çekildi. ImageJ yazılımı kullanılarak diz EAM, medial yarıda en dar yerinde ölçüldü, EAM olarak kayıt edildi. EAM ölçümleri, biri ImageJ yazılımı kullanımında tecrübeli, diğeri ise ilk kez ImageJ kullanan iki farklı gözlemci tarafından yapıldı. İki farklı gözlemcinin ölçümleri arasındaki değişkenlik, tecrübeli gözlemcinin ölçümlerinin tecrübesiz gözlemciye verilen 1-saatlik eğitim öncesi ve sonrası ölçümlerle karşılaştırılmasıyla hesaplandı. Aynı gözlemcinin farklı zamanlardaki ölçümleri arasındaki değişkenlik, tecrübeli gözlemci için uzun dönem (4 yıl ara ile) ve kısa dönem (3 hafta ara ile), tecrübesiz gözlemci için ise 1-saatlik eğitim sonrasında kısa dönem (3 hafta ara ile) olarak hesaplandı. Değişkenlikler, değişkenlik katsayısı (DK) ve sınıfıcı bağıntı katsayısı (SBK) istatistikleri kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: İki farklı gözlemci arasındaki değişkenlik (gözlemciler-arası değişkenlik), tecrübesiz gözlemciye verilen 1-saatlik eğitimden sonra belirgin olarak azaldı (DK %6,6'ya karşı %4,4; SBK 0,89'a karşı 0,98). Tecrübeli gözlemcinin uzun (4 yıl ara ile) ve kısa dönem (3 hafta ara ile) ölçümlerindeki değişkenlikler (aynı gözlemcinin ölçümlerindeki değişkenlik) birbirine benzerdi (DK %3,8'e karşı %3,5; ICC 0,97'ye karşı 0,98). Tecrübesiz gözlemcinin eğitim sonrasındaki kısa dönem (3 hafta ara ile) ölçümlerindeki değişkenlik de düşük bulundu (DK %3,8; SBK 0,98).

Sonuç: OA hastalarında, diz eklemine radyografik olarak eklem aralığının ImageJ kullanılarak ölçümü tekrarlanabilir ve güvenilir bir metottur. Açık erişimli ve ücretsiz olan bu yazılımın öğrenilmesi ve kullanılması kolaydır.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, diz, radyografik eklem aralığı ölçümü tekrarlanabilirliği

Abstract

Objective: Quantification of the radiographic joint space width (JSW) of the knee is a widely used method to evaluate progression of osteoarthritis (OA) and remains the only structural outcome accepted by the USA FDA to demonstrate OA disease modification. The aim of this study was to evaluate the short and long term reproducibility of medial knee JSW measurements using Image J software (US NIH, Bethesda, MD, <https://imagej.nih.gov/ij/>) in medial knee OA.

Methods: Thirty-seven patients with symptomatic medial knee OA (Kellgren-Lawrence grade 2-3, pain on ambulation >30 mm on a 100-mm Visual Analog scale) were assessed. Semi-flexed (20°) fluoroscopy-guided posteroanterior knee radiographs (Lyon Schuss view) were obtained. Medial knee JSWs, defined as the narrowest inter-bone distance, were measured independently by two observers, one of which was an experienced observer and the other was a first time Image J user. Inter-observer variability (before and after one-hour training) and intra-observer variability, at short term (3 weeks) and long term (4 years) were calculated by using coefficient of variation (CV) and intra-class correlation coefficient (ICC).

Results: One-hour training resulted in significant improvement in inter-observer variability (CV 6.6% vs 4.4%; ICC 0.89 vs 0.98). Intra-observer variability at short term (3 weeks) was similar to long term (4 years) for the experienced observer (CV 3.8% vs 3.5%; ICC 0.97 vs 0.98). After one-hour training, intra-observer variability was also low for the first time Image J user (CV 3.8%; ICC 0.98).

Conclusion: Radiographic quantification of the JSW of the knee in patients with OA using Image J is reproducible. ImageJ, which is an open access and free software, is convenient to apply and requires only brief training to obtain high reproducibility.

Keywords: Osteoarthritis, knee, reproducibility of quantification of the radiographic joint space width

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Tayfun Akalın, Kayseri Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Tel.: +90 536 387 85 48 E-posta: tayfunakalin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6601-0066

Geliş Tarihi / Received: 23.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 14.02.2020

Atıf / Cite this article as: Akalın T, Göker B, Block JA. Diz osteoartritinde radyografik olarak eklem aralığı mesafesi ölçümü tekrarlanabilir bir metottur. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):3-6

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Osteoartrit (OA) en sık görülen artrit sebebidir.^[1] İsveç'te 45 yaş ve üstü kişilerde OA prevalansı %26,6 bulunmuştur.^[2] Genellikle yaşlılarda görüldüğü için, hastalığın ilerlemesini yavaşlatacak veya önleyecek tedaviler bulunmazsa önümüzdeki yıllarda prevalansı daha da artacaktır.^[3] OA, eklemlerde fonksiyon kaybına yol açarak hastalarda fiziksel kısıtlanmaya sebep olmakta, prevalansının yüksek olması sebebiyle de sağlık sistemi için ciddi bir ekonomik yük oluşturmaktadır.^[4] Klinik olarak en sık diz eklemi, daha seyrek olarak ise el ve kalça eklemleri tutulur.^[5] OA'ya bağlı kısıtlılık ve sosyoekonomik yükün %85'inden diz OA'sı sorumludur.^[6] OA'da progresyonun değerlendirilmesi, hastalık modifikasyonunda etkili olabilecek ilaçların geliştirilmesi ve etkinliğinin değerlendirilmesinde önemlidir. Radyografik olarak diz eklem aralığı mesafesinin (EAM) ölçümü, OA ilerlemesinin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca metotlardan biridir ve Gıda ve İlaç İdaresi (Gİİ) gibi otoritelerin ilaç etkinliğinin ispatı için kabul ettiği tek yöntemdir. Image J (US NIH, Bethesda, MD, <https://imagej.nih.gov/ij/index.html>), EAM radyografik ölçümünde, görüntüleri optimize eden, birkaç dakika içinde kullanımı öğrenilebilen ve ücretsiz olan bir yazılımdır. Bu çalışmanın amacı, Image J kullanılarak ölçülen medial diz EAM ölçümlerinin kısa ve uzun dönem tekrarlanabilirliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya, Rush Üniversitesi Hastanesi Romatoloji Bölümü'nde değerlendirilen, Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ARC) diz OA'yı sınıflandırma kriterlerine uyan,^[7] Kellgren-Lawrence radyolojik sınıflamasına^[8] göre grade 2-3 diz OA'sı ve 100-mm Görsel Analog skalada >30 mm ağrısı olan semptomatik medial diz OA'lı hastaların alındığı ve biyomekanik girişimin 3 yıllık sonuçlarının değerlendirildiği çalışmanın 95 hastası arasından rastgele seçilen 42 hasta alındı (ClinicalTrials.gov, NCT00076453). Etik kurul onayı (2003-Rush Üniversitesi-IRB, no:02080605) ve hastaların gönüllü olurları alındı. Lyon Schuss diz grafileri çekildi. Bu yöntemde, hasta ayakta durur ve floroskopi eşliğinde posteroanterior diz grafisi çekilirken dize 20° fleksiyon pozisyonu verilir ve X-ışını açısı 10° kaudat olarak ayarlanır.^[9] Image J yazılımı kullanılarak diz eklemine, medial yarıda, distal femur ve proksimal tibia arasındaki en dar mesafe ölçüldü ve EAM olarak kayıt edildi. EAM ölçümleri, biri Image J yazılımı kullanımında tecrübeli olan (BG),^[10,11] diğeri ise ilk kez Image J kullanan (TA), birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından yapıldı. Tecrübeli araştırmacı biri uzun aralıkla (2007 ve 2011 yıllarında, 4 yıl ara ile), diğeri ise kısa aralıkla (2011 yılında, 3 hafta ara

ile) olmak üzere ölçümler yaptı. Tecrübesiz araştırmacıya 1 saat eğitim verildi. Eğitim öncesi ve eğitim sonrası EAM ölçümleri yaptı (2011 yılında). Aynı araştırmacının ölçümleri arasındaki değişkenlik tecrübeli araştırmacı için uzun dönem (4 yıl ara ile) ve kısa dönem (3 hafta ara ile) olarak, tecrübesiz araştırmacı için ise eğitim sonrası kısa dönem (3 hafta ara ile) olarak hesaplandı. İki araştırmacının ölçümleri arasındaki değişkenlik (gözlemciler arası değişkenlik) için, tecrübesiz araştırmacıya verilen eğitim öncesi ve sonrası ölçümler tecrübeli araştırmacının ölçümleri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Ölçümlerdeki değişkenliğin değerlendirilmesi için değişkenlik katsayısı (DK), güvenilirliğin değerlendirilmesi için ise sınıfıçı bağıntı katsayısı (SBK) istatistikleri kullanıldı. Bahsedilen istatistiklerin hesaplanmasında Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v11.0 yazılımı (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanıldı.

Bulgular

Lateral diz OA olan iki hasta ve EAM medialde <1 mm olan üç hasta çalışmadan çıkarıldı. Otuz yedi hasta (10 erkek/27 kadın) (Tablo 1) çalışmaya dahil edildi. En fazla ağrılı olan dizleri değerlendirildi (toplam 37 diz grafisi). İki gözlemci arasındaki değişkenliğin bir saatlik eğitim sonrasında belirgin derecede azaldığı tespit edildi (DK %6,6'ya karşın %4,4; SBK 0,89'a karşın 0,98) (Tablo 2). Tecrübeli gözlemcinin uzun dönem ve kısa dönem ölçümlerindeki değişkenlik birbirine benzerdi (DK %3,8'e karşın %3,5; SBK 0,97'ye karşın 0,98). Tecrübesiz gözlemcinin eğitim sonrası kısa dönemdeki değişkenliği de düşük bulundu (DK %3,8; SBK 0,98) (Tablo 2).

Tartışma

Yaptığımız bu çalışmada, Image J yazılımı kullanılarak yapılan diz EAM ölçümlerinin değişkenliğinin düşük, tekrarlanabilirliğinin yüksek olduğunu (hem tecrübeli hem de bu metodu ilk kez kullanan gözlemci için) tespit ettik. Image J yazılımını ilk kez kullanan gözlemciye verilen 1 saatlik eğitimden sonra değişkenlik ve tekrarlanabilirlik değerlerinde daha da iyileşme oldu. Tecrübeli araştırmacının uzun dönem (4 yıl) ara ile yaptığı ölçümlerin değişkenliğinin de düşük olması Image J'nin kullanımının basit ve akılda kalıcı olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri* (n=37)

Cinsiyet (Erkek/Kadın)	10/27
Yaş (Yıl)	58,6±11,1
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,9±4,0

*Artı-eksi değerler ortalama ± standart sapmadır

Toplumda yaşlı nüfusun ve obezitenin arttığı göz önüne alındığında önümüzdeki yıllarda OA prevalansının daha da artacağı açıktır. OA, pek çok eklemi tutabilmesine rağmen diz OA klinik olarak en sık görülür, hastalarda en fazla kısıtlılığa yol açar ve sağlık sisteminde geri ödeme kurumları için ekonomik olarak ağır bir yük oluşturur. OA'nın patofizyolojisini değiştirerek ilerlemesini yavaşlatacak, durduracak veya geriye döndürecek, böylece yapısal hasarı önleyecek ilaçların [OA modifiye edici ilaçlar (OAMEİ)] geliştirilmesi OA prevalansını azaltabilir. Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve doğal seyrini değiştirecek ilaçların geliştirilmesine yönelik çalışmalar uzun süredir devam etmesine rağmen henüz romatoid artrite benzer şekilde hastalığı modifiye edecek bir ilaç kullanımında değildir. Pek çok aday molekül faz 2/3 aşamasındadır.^[12] Henüz GII veya Avrupa İlaç Dairesi (AİD) onayı alan OAMEİ yoktur.^[13] Hastalığın tedavisi şu an için tamamen palyatiftir. Her ne kadar manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile çok daha detaylı değerlendirmeler yapılabilir de, GII ve AİD, diz ve kalça EAM kaybının önlenmesinin radyolojik olarak gösterilmesini ve beraberinde semptomatik iyileşme olmasını OAMEİ'lerin onayı için gerekli görmektedir.^[14,15] Bu nedenle, MRG skorlama metotları OAMEİ çalışmalarında kullanılsa bile, ilaç onayı açısından yeterli olamamakta ve mutlaka direk radyografik EAM ölçümleri gerekmektedir. Maalesef, OA hastalarında eklemdeki yapısal değişiklikler ile semptomlar arasında uyum olmaması^[16,17] ve hastalığın yavaş seyretmesi^[18,19] nedeniyle uzun süreli ve fazla sayıda hastaya gerek duyan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır ve hastalığı modifiye edici ilaçların geliştirilmesi ve onaylanması zorlaşmaktadır.

Diz ve kalça EAM'lerinin radyografik olarak ölçülmesi, sadece OAMEİ geliştirilmesinde değil, aynı zamanda OA patogenezi ve epidemiyolojisiyle ilgili çalışmalarda da standart sonlanım değerlendirme yöntemi haline gelmiştir. Bu nedenle, eklem aralığı ölçümünde kullanılacak yazılımın basit, kolay

Tablo 2. İki farklı gözlemcinin ve aynı gözlemcinin farklı zamanlarda eklem aralığı mesafesi ölçümleri arasındaki değişkenlik (n=37)

	DK (%95 Güven Aralığı)	SBK (%95 Güven Aralığı)
Gözlemciler Arası Değişkenlik		
Eğitim Öncesi	6,6 (4,1-9,1)	0,89 (0,80-0,94)
Eğitim Sonrası	4,4 (2,9-5,9)	0,98 (0,97-0,99)
Aynı Gözlemcinin Farklı Zamanlarda Ölçümleri Arasındaki Değişkenlik		
Tecrübeli Gözlemci		
Kısa Dönem (3 hafta)	3,5 (2,0-5,0)	0,98 (0,95-0,99)
Uzun Dönem (4 yıl)	3,8 (1,6-6,0)	0,97 (0,95-0,99)
Tecrübesiz Gözlemci		
Kısa Dönem (3 hafta)	3,8 (2,1-5,5)	0,98 (0,96-0,99)

DK: Değişkenlik katsayısı (standart sapma/ortalama), SBK: Sınıfıcı bağıntı katsayısı

öğrenilebilir, tutarlı ve doğru sonuçlar vermesi oldukça önemlidir. Image J açık erişimli, ücretsiz bir yazılımdır. Daha önce Image J ile yapılan çalışmalarda, diz eklemi dışındaki bölgelerde yapılan ölçümlerde tutarlı ve tekrarlanabilirliği yüksek sonuçlar elde edilmiştir.^[10,11] Bu çalışmada da, diz eklemine de, hem araştırmacılar arası ölçümlerde hem de aynı araştırmacının farklı zamanlarda yaptığı ölçümlerde Image J'nin tekrarlanabilirliği yüksek bulunmuştur. Sadece 1 saatlik eğitimden sonra değişkenlikte belirgin azalma ve tutarlılıkta belirgin artma olması kolay öğrenilebilen ve basit bir yazılım olduğunu göstermektedir. Tecrübeli araştırmacının uzun aralıkla yaptığı ölçümlerde tutarlılıkta azalma olmaması ve değişkenliğin düşük kalması yazılımın kullanımının akılda kalıcı olduğunu göstermektedir.

Diz EAM ölçümü manuel olarak da yapılabilir. Yakın zamanda yayınlanmış bir sistematik derlemede diz EAM ölçümlerinin tekrarlanabilirliği ve değişime cevabı değerlendirilmiştir. Hem manuel olarak yapılan hem de bilgisayar ile yapılmış diz EAM ölçümlerinin tekrarlanabilirliği (SBK ve DK istatistikleri ile) yüksek bulunmuş, fakat iki grup arasında tekrarlanabilirlik yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır.^[20] Diz hiza açısını ölçen bir çalışmada ise, Image J yazılımı ile yapılan ölçümlerin manuel ölçümle oldukça uyumlu olduğu ($r^2=0,96$) saptanmıştır.^[10] Fakat bu çalışmada Image J yazılımının tekrarlanabilirliği manuel metoda göre daha yüksek bulunmuştur.

Diğer bilgisayar yazılımları ile yapılan diz EAM ölçümlerinde de yüksek tekrarlanabilirlik değerleri bildirilmiştir.^[9,21-24] Fakat bu yazılımlar ticari veya özeldir. Açık erişimli ve ücretsiz olmamaları kullanımlarını kısıtlamaktadır. Halen, eklem aralığı ölçümü için bir altın standart metot ve bunu uygulamaya elverişli bir altın standart yazılım yoktur, bu nedenle, kullanılan her metodun tekrarlanabilirliğini göstermesi gerekmektedir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi, ölçümler için bir altın standart yöntem olmaması nedeniyle, Image J yazılımının doğruluk ve geçerliliği karşılaştırmalı olarak değerlendirilememiştir. Diğer bir kısıtlılığı ise, test-retest tekrarlanabilirliğinin yapılamamış olmasıdır. Hastaların radyasyona maruziyetini arttırmamak için tekrar röntgen filmleri çekilmemiştir.

Sonuç

OA hastalarında, diz eklemine radyografik olarak eklem aralığının Image J kullanılarak ölçülmesinin tekrarlanabilirliği yüksektir. Ücretsiz olan bu yazılımın öğrenilmesi ve kullanılması ise oldukça kolaydır. Birkaç yıl sonra tekrar kullanıldığında dahi benzer ve tekrarlanabilir sonuçlar verdiği için EAM ölçümünde uygun bir metottur.

Bu çalışmadaki hastalar Rush Üniversitesi Romatoloji Bölümü'nde çalışmaya dahil edilmiş ve grafileri çekilmiş, ancak, elde edilen grafilerde ölçümler Gazi Üniversitesi İç Hastalıkları-Romatoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı (2003-Rush Üniversitesi-IRB, no:02080605)

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen hastalardan onay alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.G., J.A.B., Dizayn: B.G., J.A.B., Veri Toplama veya İşleme: B.G., J.A.B., Analiz veya Yorumlama: T.A., B.G., J.A.B., Literatür Arama: T.A., Yazan: T.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: National Institutes of Health, Bethesda, MD (NIH 1P50 AR048941) (JAB) ve Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (Yeni adı TRD-Türkiye Romatoloji Derneği) (BG).

Kaynaklar

1. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum* 2008;58:26-35.
2. Turkiewicz A, Petersson IF, Bjork J, Hawker G, Dahlberg LE, Lohmander LS, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:1826-32.
3. Block JA. Osteoarthritis: OA guidelines: improving care or merely codifying practice? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:324-6.
4. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019;393:1745-59.
5. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, Cooper C, Diez-Perez A, Arden NK. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1659-64.
6. Disease GBD, Injury I, Prevalence C. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1545-602.
7. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29:1039-49.
8. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957;16:494-502.

9. Vignon E, Piperno M, Le Graverand MP, Mazzuca SA, Brandt KD, Mathieu P, et al. Measurement of radiographic joint space width in the tibiofemoral compartment of the osteoarthritic knee: comparison of standing anteroposterior and Lyon schuss views. *Arthritis Rheum* 2003;48:378-84.
10. Goker B, Block JA. Improved precision in quantifying knee alignment angle. *Clin Orthop Relat Res* 2007;458:145-9.
11. Goker B, Gonen E, Demirag MD, Block JA. Quantification of the radiographic joint space width of the ankle. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:2083-9.
12. Oo WM, Hunter DJ. Disease modification in osteoarthritis: are we there yet? *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 120:135-40.
13. Oo WM, Yu SP, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs* 2018;23:331-47.
14. ADMINISTRATION FAD. Clinical Development Programs for Drugs, Devices, and Biological Products Intended for the Treatment of Osteoarthritis (OA). <https://www.govinfo.gov/app/details/FR-1999-07-15/99-18031/context/1999>
15. AGENCY EM. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. <http://www.ema.europa.eu/ema/index> 2010.
16. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:116.
17. Hunter DJ, Zhang W, Conaghan PG, Menashe L, Li L, Reichmann WM, Losina E, et al. Systematic review of the concurrent and predictive validity of MRI biomarkers in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19:557-88.
18. Felson D, Niu J, Sack B, Aliabadi P, McCullough C, Nevitt MC. Progression of osteoarthritis as a state of inertia. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:924-9.
19. Emrani PS, Katz JN, Kessler CL, Reichmann M, Wright EA, McAlindon TE, et al. Joint space narrowing and Kellgren-Lawrence progression in knee osteoarthritis: an analytic literature synthesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16:873-82.
20. Reichmann WM, Maillefert JF, Hunter DJ, Katz JN, Conaghan PG, Losina E. Responsiveness to change and reliability of measurement of radiographic joint space width in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:550-6.
21. Duryea J, Li J, Peterfy CG, Gordon C, Genant HK. Trainable rule-based algorithm for the measurement of joint space width in digital radiographic images of the knee. *Med Phys* 2000;27:580-91.
22. Sugiyama S, Itokazu M, Suzuki Y, Shimizu K. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:27-32.
23. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524-33.
24. Komatsu D, Hasegawa Y, Kojima T, Seki T, Ikeuchi K, Takegami Y, et al. Validity of radiographic assessment of the knee joint space using automatic image analysis. *Mod Rheumatol* 2016;26:761-6.

Tersiyer bir merkezde romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarının takipten çıkma sıklığı

Frequency of lost to follow-up of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients in a tertiary center

© Sinem Nihal Esatoğlu¹, © Fatih Çelik², © Merve Yeşilsancak², © Fatma Doymaz², © Serdal Uğurlu¹

¹Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) en sık görülen romatolojik hastalardan ikisidir. Hastalık aktivitesinin kontrolü ile fiziksel yeti yitimi önlenilmekte ve bunun için de hastaların takiplerine düzenli gelmeleri gerekmektedir. Biz bu çalışmada AS ve RA hastalarının ne kadarının takipten çıktığını saptayarak bu problemin büyüklüğünü ortaya çıkarmayı amaçladık.

Yöntem: Kayıt kütüğümüzde 2010 yılında RA ve AS tanısı ile dosya açılmış hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyalarına bakılarak kontrol muayenelerine gelmeyen hastalar telefonla arandı. Çalışmanın amacı anlatılarak onam alındıktan sonra hastalara neden kontrollerine gelmedikleri soruldu.

Bulgular: 2010 yılında kayıt kütüğümüze kaydedilmiş olan 314 RA ve 191 AS hastasının dosyası incelendi. Takipten çıkma oranı RA hastalarında %44, AS hastalarında ise %43 idi. RA hastalarının %32'sine AS hastalarının ise %30'una ulaşamadı. Ulaşılamayan hastaların sadece bir kez kliniğimize gelme oranı RA'da %72, AS'de %70 idi. Ulaşılabilen hastaların kontrole gelmemelerinin en sık sebebi RA hastalarında başka bir merkezde takip edilmeleri (%65) AS hastalarında ise yakınmalarının olmaması (%54) idi.

Sonuç: Sekiz yılın sonunda AS ve RA hastalarının yaklaşık %40'ı takipten çıkmış olsa da bu hastaların önemli bir bölümü başka merkezlerde takip edilmekteydi. Yakınması olmadığı için takibe gelmeyen hastaların varlığı ise düzenli takibin önemi konusunda bilgilendirmenin önemine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, ankilozan spondilit, takipten çıkma

Abstract

Objective: Rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) are one of the most common rheumatologic diseases. Physical disability can be prevented by controlling disease activity. For this purpose, patients need to attend regular follow-up appointments. We aimed to determine the frequency of lost-to follow-up in RA and AS patients and to find out the magnitude of this problem.

Methods: Patients who were diagnosed as RA and AS in 2010 were included. Patients files were reviewed and patients who did not attend the follow-up appointments were called. After verbal consent was obtained, reasons for not coming back to the appointment were noted.

Results: There were 314 RA and 191 AS patients. The frequencies of the regular follow-up were 44% in RA and 43% in AS patients. 32% of RA and 30% of AS patients could not be contacted. Among the patients who were lost-to-follow-up, 72% of RA and 70% of AS patients had only one visit. The most common reason of non-adherence with recommended follow-up visit was being followed-up in another center for RA (65%) and having no complaints for AS patients (54%).

Conclusion: Although approximately 40% of AS and RA patients were lost to follow-up at the end of 8 years, a significant proportion of these patients have been following in other centers. The presence of patients who did not come to follow-up due to the absence of complaint indicates that patients should be informed about the importance of regular follow-up.

Keywords: Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, lost to follow-up

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Serdal Uğurlu, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 542 435 62 65 E-posta: serdalugurlu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9561-2282

Geliş Tarihi / Received: 30.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 04.02.2020

Atıf / Cite this article as: Esatoğlu SN, Çelik F, Yeşilsancak M, Doymaz F, Uğurlu S. Tersiyer bir merkezde romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarının takipten çıkma sıklığı. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):7-11

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Ankilozan spondilit (AS) ve romatoid artrit (RA) en yaygın görülen romatolojik hastalıklardan ikisidir. Ülkemizde İzmir’de Narlıdere ve Balçova ilçelerinde küme örneklem yöntemi ile yapılmış bir epidemiyolojik çalışmada AS’nin prevalansı %0,49, RA’nın ise %0,36 olarak bulunmuştur.^[1] Her iki hastalıkta da ilerleyici kronik enflamasyon eklem hasarına ve nihayetinde sakatlık gelişimine yol açar. Etiyopatogenezleri tam olarak açıklanamamış olsa da hastalıkların ortaya çıkışında genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. HLA-B27’nin varlığı AS’ye, HLA-DR4 ise RA’ya zemin hazırlamaktadır.^[2]

Uygun şekilde tedavi edilmeyen hastaların yürüyüş, merdiven çıkma, yemek pişirme ve kişisel bakım gibi işlevleri etkilenmektedir. Bununla birlikte iş gücü kaybına ve iş verimliliğinde azalmaya da sebep olmaktadır. Fiziksel yeti yitimi gelişen hastaların erken emekliliğe ayrılması da ekonomik yükü arttıran önemli sebeplerden biridir. Bu hastalıkların maliyeti toplum ve hastalar üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır.^[3] RA’da etkili tedavilerin öncesinde doğrudan harcamaların içinde cerrahi işlemlerin ve hastaneye yatışın yeri oldukça fazlaydı. Zamanla biyolojik tedavilerle hastalık kontrolünün daha iyi sağlanması cerrahi ihtiyacını azaltmıştır. Diğer yandan konvansiyonel ilaçlara göre daha pahalı olmaları nedeniyle artık doğrudan harcamaların en önemli bölümünü hastaların kullandıkları ilaçlar oluşturmaktadır.^[3,4]

2011’de Türkiye’de 7 adet üçüncü basamak merkezden 650 AS hastasının dahil edildiği kesitsel bir çalışmada yıllık ortalama doğrudan harcamalar 4.335,20 €, dolaylı harcamalar ise yaklaşık 3.000 € olarak hesaplanmıştır.^[5] Yine ülkemizden 10 adet üçüncü basamak merkezde 2009 yılında takibe alınmış olan 689 RA hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada yıllık ortalama doğrudan harcamalar 4.954 €, dolaylı harcamalar ise 2600 € bulunmuştur.^[6] İki çalışmada da doğrudan harcamaların çoğu kullanılan ilaçlardan kaynaklanırken dolaylı harcamaların büyük bir çoğunluğu hastalık aktivitesinden ve/veya hastalık ilişkili fiziksel yeti yitiminden kaynaklanmaktaydı. Bu bulgular ise hastalık aktivitesinin kontrolünün maliyet yükünü azaltmadaki önemini vurgulamaktadır.

Hastaların düzenli takiplerine gelmeleri hastalık aktivitelerinin sürekli izlenmesine olanak vermektedir. Hastaların takiplerine devam etmeleri hastalığın başarılı bir şekilde kontrol altına alınmasında ve ilerleyici hasarın önlenmesinde çok önemli bir yere sahiptir.^[7] Diğer yandan hastaların takipten çıkmaları birçok kronik hastalıkta görülebilmekte ve hastalığın kötüleşmesinde ve maliyet artışında rol oynamaktadır.^[8-11]

Romatolojik hastalıklarda ise bu problemin sıklığına ve nedenlerine dair çoğunluğu sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığında olmak üzere az sayıda çalışma bulunmaktadır.^[11-15] Biz bu çalışmada, hastaların takipten çıkmalarının hastalar ve maliyet üzerinde etkisi göz önüne alındığında bu problemin sıklığını ve nedenlerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde haftanın 5 günü poliklinik hizmeti verilmekte ve her gün ortalama 200 hasta bakılmaktadır. Hastalara ilk ziyaretlerinde tanıları poliklinik sorumlusu öğretim üyesi tarafından konulmakta ve sonrasında standart bir dosya açılmaktadır. Her hastaya dosya numarası verilerek tanıları ile birlikte kayıt kütüğümüze kayıt edilmektedir. Hastaların takipleri de arşivimizde saklanan bu dosyalar üzerinden yapılmakta ve her muayene sonrası kontrol muayenesi için hastalara randevu verilmektedir.

Bu çalışmaya kayıt kütüğümüzde 2010 yılında RA ve AS tanısı ile dosya açılmış hastalar dahil edildi. RA ve AS tanısı poliklinik sorumlusu öğretim üyesi tarafından konmuş olup kayıt kütüğümüze non-radyografik aksiyal spondiloartrit hastaları da AS olarak kayıt edilmiştir. Hasta dosyalarına bakılarak kontrol muayenelerine gelmeyen hastalar FÇ, MY ve FD tarafından telefonla arandı. Çalışmanın amacı anlatılarak sözlü onam alındıktan sonra hastalara kontrollerine neden gelmedikleri soruldu. Sonrasında yazılı onam kağıdı hastalara yollanarak doldurulan izinler mail ile tarafımıza geri yollanmıştır.

Çalışmamız üniversitenin etik kurulu tarafından onaylanmış (125002/2019) ve Helsinki kuralları doğrultusunda yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar SPSS ile hesaplanmış olan sadece tanımlayıcı istatistik yöntemi ile sunulmuştur.

Bulgular

2010 yılında kayıt kütüğümüze kayıt edilmiş olan 314 RA ve 191 AS hastasının dosyası incelendi. RA hastalarının 177’sinin (%56) kontrol randevusuna gelmediği saptanırken 137’si (%44) en son verilen kontrol muayenesine gelmişti (Şekil). AS hastalarının ise 109’u (%57) kontrol randevusuna gelmemiş ve 82’si (%43) ise randevusuna gelmişti (Şekil).

Romatoid Artrit Hastaları

Kontrol randevusuna gelmemiş olan 177 hastadan 8’nin (%2,5) eksitus olduğu bilgisi yakınlarından elde edildi, 101’ine (%32) ise ulaşılamadı. Ulaşılamayan 101 hastanın

73'ü (%72) sadece 1 kez gelmişti. Yirmi sekiz hasta ise ortalama 3 yıl (ÇAA: 1-3,75) takip edilmişlerdi.

Telefonla ulaşılabilen 68 hastanın 24'ü (%35) yakınması olmadığı için kontrollerine gelmediklerini söyledi. Bu 24 hastanın 21'i ilaçlarını bırakmış, 3'ü ise ilaçlarına devam ediyordu. Kontrol randevusuna gelmemiş olup ulaşılabilen diğer 44 (%65) hastanın ise başka merkezlerde tedavilerine devam ettikleri öğrenildi. Bu hastaların yarısı (n=22) şehir dışında yaşamaktaydı.

Ankilozan Spondilit Hastaları

Kontrol randevusuna gelmemiş olan 109 hastanın 57'sine (%30) ulaşılamadı. Ulaşılamayan 57 hastanın 40'ı (%70) sadece 1 kez gelmişti. On yedi hasta ise ortalama 2 yıl (ÇAA: 1-1,5) takip edilmişlerdi.

Telefonla ulaşılabilen 52 hastanın 28'i (%54) yakınması olmadığı için kontrollerine gelmediklerini söyledi. Bu 28 hastanın sadece 1'i ilacını kullanmaya devam ediyordu. Yirmi bir hastanın başka bir merkezde takip edildiği öğrenildi ve 8'i şehir dışında yaşamaktaydı. Geriye kalan 3 hastanın 1'i meme kanseri olduğu için 2'si ise tedaviden fayda görmediği için ilaçlarını kestğini ve kontrollerine gelmediklerini söylediler.

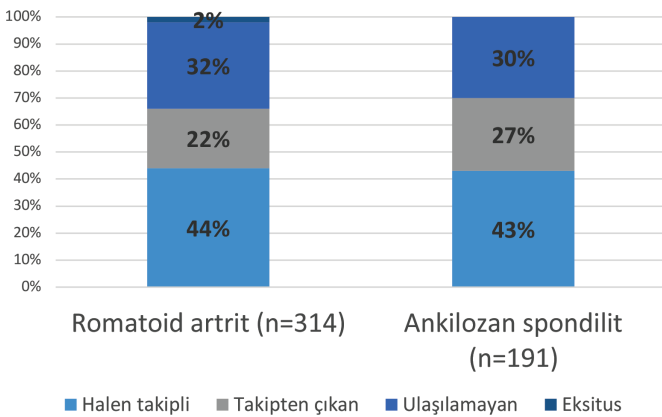
Tartışma

Bu çalışmada merkezimizde RA ve AS tanısıyla takibe alınmış olan hastaların 8 yılın sonunda ne kadarının takipten çıkmış olduğunu ve takipten çıkma nedenlerini ortaya koymayı amaçladık. Her 2 hastalıkta benzer oranda hastanın takipten çıkmış olduğunu saptadık. Bu oran RA hastalarında %44, AS hastalarında ise %43 idi. RA hastalarının %32'sine AS hastalarının ise %30'una ulaşılamadı. Ulaşılamayan hastaların sadece bir kez kliniğimize gelme oranı RA'da %72, AS'de ise %70 idi. Ulaşılabilen hastaların kontrole gelmemelerinin en sık sebebi RA hastalarında başka bir merkezde takip

edilmeleri (%65) AS hastalarında ise yakınmalarının olmaması (%54) idi.

Romatolojik hastalarda takipten çıkma sıklığına dair literatürde 5 çalışma bulunmaktadır. Üçü Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan SLE hastaları,^[11,13,14] 1'i sistemik skleroz hastalarında yapılmıştır.^[15] Beşincisi ise Tayvan'da yapılmış olup RA, AS, psöriyatik artrit ve SLE hastalarının dahil edildiği bir çalışmaydı.^[12] SLE hastalarında takipten çıkma sıklığı çalışmadan çalışmaya geçişle beraber %20 ila %48 arasındaydı. Bu çalışmalarda takipten çıkan hastalara ulaşılmaya çalışılmamış olup araştırmacıların asıl amaçları takipten çıkan hastaların klinik özelliklerini ortaya koymaktı. Sistemik skleroz hastalarının 5 yılın sonunda %40'ının takipten çıkmış olduğu ve takipten çıkanların %90'ının başka bir merkezde takip edildiği saptanmış. RA (n=406), AS (n=136), SLE (n=174) ve psöriyatik artrit/psöriyazis (n=65) hastalarının dahil edildiği çalışmada ise yaklaşık 4 yılın sonunda takipten çıkma sıklığı sırasıyla %24, %35, %24 ve %35 bulunmuş. Bu çalışmada takipten çıkan hastalara ulaşılarak nedeni sorulmuş ve en sık sebep AS ve SLE'da başka merkezde takip edilmeleri iken AS ve psöriyatik artrit/psöriyaziste yakınmalarının olmaması olarak cevaplanmış. Bizim çalışmamızda ise RA ve AS hastalarının yaklaşık %45'inin takipten çıkmış olduğunu saptadık. Çalışmanın yürütüldüğü merkezin özellikleri, çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve hastalık aktiviteyi, çalışma tasarımındaki ve takipten çıkma tanımındaki farklılıklar bu oranların aynı hastalıkta dahi neden benzer olmadığını açıklayabilmektedir.

Takipten çıkma sebebi hastalıklar arasında değişkenlik göstermektedir. Örneğin viral hepatit gibi hastaların çoğunun asemptomatik olması beklenen bir hasta grubunda takipten çıkmanın en sık sebebi, kontrollerine gelmeleri gerektiğini bilmiyor olmalarıdır. Diğer yandan romatolojik hastalarda bu şekilde bir neden bildiren hasta hem bizim çalışmamızda hem de literatürde gözlenmedi.^[16] AS hastalarının klinik seyri RA'ya göre daha çok değişkenlik gösterebilmekte ve birçok hasta sadece egzersiz ve/veya steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlardan fayda görmektedir. Bununla beraber ilaç kullanmıyor olsalar da yakınmalarının olmadığı dönemler de olabilmektedir ve klinisyenler de yakınmalarının olmadığı dönemde ilaç kullanmayabileceklerini hastalara önerebilmektedir. Çalışmamızda ve literatürdeki diğer bir çalışmada AS hastalarının en sık takipten çıkma nedeninin yakınmalarının olmaması bu açıdan beklenebilir bir sonuçtu.^[12] Benzer bir durum psöriyazis hastalarında da gözlenmiş olup hastalığı daha ılımlı olan topikal tedavi alan hastaların oral ilaç kullananlara göre daha yüksek oranda takipten çıktıkları bulunmuştur.^[17] Diğer yandan skleroderma gibi daha ciddi sonuçlar doğurabilecek bir hastalıkta takipten



Şekil 1. Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarının takip durumları

çıkan hastaların %90'ının başka bir merkezde takiplerine devam ettikleri rapor edilmiştir.^[15]

Takipten çıkma sıklığı hastalıktan hastalığa değişebilmekle beraber çalışmanın yapıldığı merkezin özellikleri de bu değişkenliğe katkıda bulunabilmektedir. Örneğin ulaşamadığımız hastaların büyük bir çoğunluğu merkezimize sadece bir kez gelmişlerdi. Bunun nedeni kliniğimizin üçüncü basamak bir merkez olması ve birçok hastanın tanısı konduktan sonra tedavilerine kendilerine daha yakın başka bir merkezde devam etmeleri olabilir. Ulaşabildiğimiz RA hastalarının %65'inin AS hastalarının ise %40'ının başka bir merkezden takip ediliyor olmaları bu durumu desteklemekteydi. Özellikle son yıllardaki romatoloji ile ilgilenen doktorların sayısındaki artış hastaların tedavilerinin devamı için başvuracakları daha çok seçenek sunmuştur. Bununla birlikte RA hastaları daha yaşlı bir popülasyon olduğu için bu hastaların daha genç olan AS hastalarına göre ulaşımın kolay olduğu merkezlere gitme eğiliminin daha fazla olması muhtemeldir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. En önemlisi takipten çıkan hastaların önemli bir bölümüne ulaşamadığımız için takipten çıkma nedenlerini tam olarak ortaya koyamamış olabiliriz. Diğer bir kısıtlılığımız ise takipten çıkmayı öngörebilecek olan cinsiyet ve yaş gibi demografik özellikleri, hastalık aktivitesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel durum gibi değişkenleri incelememiş olmamızdır.

Sonuç

Sonuç olarak, RA ve AS hastalarının önemli bir bölümünün takibimizden çıkmış olduğu gösterdik. Bu hastaların önemli bir bölümünün başka bir merkezden takiplerine devam ettikleri öğrenildi. Yakınmaları olmadığı için takibe gelmeyen bir hasta grubu da saptadık. Bu da hastalara yakınmaları olmasa da düzenli takiplerine devam etmeleri gerektiğine dair bilgi verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız üniversitenin etik kurulu tarafından onaylanmış (125002/2019) ve Helsinki kuralları doğrultusunda yürütülmüştür.

Hasta Onayı: Çalışmanın amacı anlatılarak sözlü onam alındıktan sonra hastalara kontrollerine neden gelmedikleri soruldu. Sonrasında yazılı onam kağıdı hastalara yollanarak doldurulan izinler mail ile tarafımıza geri yollanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.U., S.N.E., Konsept: S.U., S.N.E., Dizayn: S.U., S.N.E., Veri Toplama veya İşleme: S.U., M.Y., M.F.Ç., F.D., S.N.E., Analiz veya Yorumlama: S.U., M.Y., M.F.Ç., F.D., S.N.E., Literatür Arama: S.U., M.Y., M.F.Ç., F.D., S.N.E., Yazan: S.U., S.N.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Onen F, Akar S, Birlik M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of izmir, turkey. J Rheumatol 2008;35:305-9.
2. Maksymowych WP, Brown MA. Genetics of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: Where are we at currently, and how do they compare? Clin Exp Rheumatol 2009;27:S20-5.
3. Jacobs P, Bissonnette R, Guenther LC. Socioeconomic burden of immune-mediated inflammatory diseases--focusing on work productivity and disability. J Rheumatol Suppl 2011;88:55-61.
4. Kobelt G, Lindgren P, Lindroth Y, Jacobson L, Eberhardt K. Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2005;44:1169-75.
5. Akkoc N, Direskeneli H, Erdem H, Gul A, Kabasakal Y, Kiraz S, et al. Direct and indirect costs associated with ankylosing spondylitis and related disease activity scores in turkey. Rheumatol Int 2015;35:1473-8.
6. Hamuryudan V, Direskeneli H, Ertenli I, Inanc M, Karaaslan Y, Oksel F, et al. Direct and indirect healthcare costs of rheumatoid arthritis patients in turkey. Clin Exp Rheumatol 2016;34:1033-7.
7. Pincus T, Braun J, Kavanaugh A, Smolen JS. Possible discontinuation of therapies in inflammatory rheumatic diseases - as with initiation of therapies, a shared decision between patient and rheumatologist. Clin Exp Rheumatol 2013;31:S1-3.
8. Van Cutsem G, Ford N, Hildebrand K, Goemaere E, Mathee S, Abrahams M, et al. Correcting for mortality among patients lost to follow up on antiretroviral therapy in south africa: A cohort analysis. PLoS One 2011;6:e14684.
9. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005;353:487-97.
10. Glave-Testino C, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Alarcon-Segovia D. Factors associated with disease severity in mexican patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1994;12:589-94.
11. Uribe AG, Ho KT, Agee B, McGwin G, Jr., Fessler BJ, Bastian HM, et al. Relationship between adherence to study and clinic visits in systemic lupus erythematosus patients: Data from the lumina cohort. Lupus 2004;13:561-8.

12. Tien YC, Chiu YM, Liu MP. Frequency of lost to follow-up and associated factors for patients with rheumatic diseases. *PLoS One* 2016;11:e0150816.
13. Bertoli AM, Fernandez M, Calvo-Alen J, Vila LM, Sanchez ML, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic u.S. Cohort (lumina) xxxi: Factors associated with patients being lost to follow-up. *Lupus* 2006;15:19-25.
14. Uribe AG, Alarcon GS, Sanchez ML, McGwin G, Jr., Sandoval R, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. Xviii. Factors predictive of poor compliance with study visits. *Arthritis Rheum* 2004;51:258-63.
15. Foocharoen C, Yenrom P, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Prevalence and causes of loss to follow-up among patients with systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2014;20:456.
16. Balkhy HH, El-Saed A, Sanai FM, Alqahtani M, Alonaizi M, Niazy N, et al. Magnitude and causes of loss to follow-up among patients with viral hepatitis at a tertiary care hospital in saudi arabia. *J Infect Public Health* 2017;10:379-87.
17. Thorneloe RJ, Bundy C, Griffiths CE, Ashcroft DM, Cordingley L. Adherence to medication in patients with psoriasis: A systematic literature review. *Br J Dermatol* 2013;168:20-31.

Ankilozan spondilitte serum vasküler endotelial büyüme faktörü ve osteokalsin düzeylerinin değerlendirilmesi

Evaluation of serum level of the vascular endothelial growth factor and osteocalcin in patients with ankylosing spondylitis

© Dilek Solmaz¹, © Hale Bülbül², © Sadettin Uslu², © Didem Kozacı³, © Neslihan Karaca³, © Gerçek Can¹, © Servet Akar¹

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada ankilozan spondilit (AS) hastalarında yeni kemik oluşumu açısından önemli olabilecek moleküllerden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve osteokalsin düzeylerini değerlendirmeyi ve ilişkili olabilecek klinik demografik faktörlerin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

Yöntem: Modifiye New York kriterlerine göre AS olarak sınıflandırılan 97 hasta ve 48 sağlıklı kontrol çalışmaya ardışık olarak dahil edilmiştir. ELISA yöntemiyle serum VEGF, osteokalsin, interlökin (IL) 6 ve 8 ölçümleri yapılmıştır. Ek olarak hastalık aktivite ve fonksiyonel değerlendirilmeleri yapılan hastaların spinal radyografik skorlamaları da elde edilmiştir. VEGF ve osteokalsin ile ilişkili olabilecek faktörler Spearman korelasyon analizi ile öngördürecektir faktörler ise çok değişkenli lineer regresyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: AS ve kontroller yaş ve cinsiyet dağılımları benzer bulunmuştur. Serum VEGF düzeyleri AS grubunda sağlıklılardan anlamlı şekilde yüksek olarak tespit edilmiştir (1589±756 pg/mL'ye karşılık 999±608 pg/mL, p<0,001). VEGF ile yüksek duyarlılıklı C reaktif protein (hs CRP) (r=0,284; p=0,005), IL-6 (r=0,349; p<0,001), IL-8 (r=0,435; p<0,001), eritrosit sedimentasyon hızı (r=0,270; p=0,008) ve ASDAS-CRP (r=0,235; p=0,022) arasında ilişki bulunmuştur. Çoklu regresyon analizinde VEGF düzeylerini ön görmede IL-6 ve IL-8 bağımsız olarak etki eden faktörlerdir. Osteokalsin ise AS grubunda kontrollerden farklı bulunmazken kalça tutulumu ve sakroiliak ankilozu olan AS hastalarında olmayanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Serum VEGF AS'de enflamasyon ve hastalık aktivitesi ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. Osteokalsin ise yapısal hasarın olduğu özellikle kalça tutulumu ve sakroiliyak ankilozu olan grupta daha yüksek olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, vasküler endotelial büyüme faktörü, osteokalsin

Abstract

Objective: To evaluate the serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and osteocalcin levels in patients with ankylosing spondylitis (AS). We also assessed the relationship among VEGF/osteocalcin levels and disease related parameters including radiographic outcomes.

Methods: In total 97 consecutive AS patients [76 males (78%); with a mean age of 39.3±10.0 years] according to the modified New York criteria and 48 healthy controls [36 males (75%); with a mean age of 39.0±5.9 years] were included. Serum VEGF, osteocalcin, interleukin (IL)-8, IL-6 levels were measured by commercially available ELISA kits. Disease related characteristics of patients were assessed by using BASDAI, BASFI, BASMI. Radiographs of the pelvis, cervical and lumbar spine were scored by using the modified New York and modified Stokes ankylosing spondylitis spinal score (mSASSS).

Results: Age and sex distribution were not different between AS patients and control subjects. Serum VEGF level was found to be significantly higher in our AS patients compared with controls. In our study group serum VEGF levels were correlated with hs-CRP (r=0.284; p=0.005), ESR (r=0.270; p=0.008), IL-6 level (r=0.349; p<0.001), IL-8 (r=0.435; p<0.001) and ASDAS-CRP (r=0.235; p=0.022). Our study showed that although serum osteocalcin level was not statistically different in AS patients and controls it was significantly higher in patients with sacroiliac joint ankylosis and hip involvement.

Conclusion: The results of the present study showed that VEGF may be a good indicator of disease activity in AS and osteocalcin may have a role in new bone formation.

Keywords: Ankylosing spondylitis, vascular endothelial growth factor, osteocalcin

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Dilek Solmaz, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 505 794 74 89 E-posta: d.solmaz2012@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9035-689X

Geliş Tarihi / Received: 22.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 23.03.2020

Atf / Cite this article as: Solmaz D, Bülbül H, Saadettin U, Kozacı D, Karaca N, Can G, Akar S. Ankilozan spondilitte serum vasküler endotelial büyüme faktörü ve osteokalsin düzeylerinin değerlendirilmesi. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):12-16

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Ankilozan spondilit (AS) başta sakroiliyak eklem ve omurga tutulumu olmak üzere sistemik kronik enflamatuvar bir süreçtir. AS'de temel patoloji sakroiliyak ve apofizer eklemler ile entezis bölgelerinde yeni kırık ve kemik oluşumudur (entezofit ve sindezmozofit).^[1] Bu süreçte enflamasyon ve bununla ilişkili pek çok faktörün rol aldığı düşünülmektedir. Tam olarak anlaşılmamış olmasına karşın Wingless-type like (Wnt) yolağının önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Wnt/ β -catenin yolağı osteoblast farklılaşmasına ve matürasyonuna ve sonuçta kemik formasyonuna yol açmaktadır.^[2] Başlıca perikondrium ve periostta ekspres edilen sekrete edilen Wnt reseptör antagonistleri, Dickkopf-1 (Dkk-1) ve sklerostin ise yeni kemik formasyonunun negatif düzenleyicileridir.^[2-4] Bu yolağın AS hastalarında da operatör olduğu yolunda giderek artan bulgular vardır. Nitekim bir AS çalışmasında fonksiyonel ELISA ile ölçülen Dkk-1 düzeylerinin sindezmozofitli AS hastalarında, sindezmozofiti olmayanlar ile kıyaslandığında, daha düşük olduğu bildirilmiştir.^[5] Dkk-1 ve sklerostin gibi Wnt yolağı inhibitörlerinin AS hastalarındaki yeni kemik oluşumu sürecinde yeri olduğu düşünülmektedir.^[6,7]

Yine benzer şekilde bir sinyal proteini olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) anjiyogenezdeki kritik rolünün yanı sıra encondral ossifikasyonda da yer aldığı düşünülmektedir.^[8] VEGF düzeylerinin AS'de yüksek olarak bulunduğu ve radyografik progresyon ile ilişkisi bildirilmiştir.^[9,10]

Benzer şekilde osteokalsin mineral depolanmasında ve kemiğin yeniden yapılanmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır ve hızlı kemik dönüşümü ile karakterize durumlarda serum osteokalsin düzeyi yükselmektedir.^[11]

Tüm bu gelişmelere rağmen AS'deki yeni kemik oluşumu tam olarak anlaşılammıştır. Etkili olabileceği düşünülen faktörlerin hastalık ve özellikle demografik faktörler (yaş, cinsiyet ve sigara gibi) ile ilişkisinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Bu amaçla, bu çalışmada AS hastalarında yeni kemik oluşumu açısından önemli olabilecek moleküllerden VEGF ve osteokalsin düzeylerini değerlendirmeyi ve ilişkili olabilecek klinik demografik faktörlerin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma popülasyonu

AS hastaları: Çalışmaya bir üniversite hastanesi romatoloji polikliniğine başvuran modifiye New York kriterlerine^[12] göre AS olarak sınıflandırılan hastalar ardışık olacak şekilde dahil edildi.

Sağlıklı kontrol grubu: Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu olacak şekilde 48 sağlıklı kontrol alındı.

Çalışmaya etik kurul onamı alınmasını takiben hasta alınmaya başlandı (İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik kurul onam numarası: 147/2013). Hasta ve kontrollerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Dışlama kriterleri arasında VEGF ve osteokalsin düzeylerini etkileyebilecek daha önce gösterilmiş olan kronik süreçlerde yer almıştır.^[13-17] Tüm dışlama kriterleri aşağıda verilmiştir:

1. Kontrolsüz hipertansiyonu
2. Ciddi karaciğer veya böbrek yetersizliği (kreatinin klirensi <60 mL/dk) olan
3. Ciddi obezitesi [Vücut Kitle indeksi (VKİ) >35 kg/m²] olan
4. Bilinen malignitesi olan
5. Anti-TNF ilaç kullanan AS hastaları yer aldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar ve sağlıklı kontroller yapılandırılmış bir anket formu ile değerlendirilmiştir. Hastaların tıbbi kayıtları gözden geçirilerek yaş, cinsiyet, enflamatuvar bel ağrısı süresi, sigara durumu ve VKİ ile ilgili bilgiler elde edildi. Sağlıklı kontrollerin de benzer demografik özellikleri kaydedildi.

Klinik, enflamatuvar ve radyografik parametreler

Yüz yüze yapılan görüşmeyi takiben tüm hasta ve kontrollerin sistemik muayeneleri ve AS'li hastalarda spinal mobilite ölçümleri yapıldı.

Muayene sonrası tüm hastalardan Bath AS hastalık aktivite indeksi (Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASDAI),^[18,19] Bath AS fonksiyonel indeksi (Bath ankylosing spondylitis functional index; BASFI),^[20] geçen hafta için hastanın global hastalık değerlendirmesi (PGA), AS yaşam kalite ölçeği (Ankylosing spondylitis quality of life; ASQOL)^[21] formlarını doldurmaları istendi. AS hastalık aktivite skoru (Ankylosing spondylitis disease activity score; ASDAS)-CRP^[22] kayıtlardan hesaplandı. Tıbbi kayıtlarda mevcut ise HLA-B27 durumu kaydedildi.

Yine tıbbi kayıtlarında varsa direk grafileri modifiye Stoke AS Spine Score (mSASSS)^[23] sistemine göre skorlandı. Yine grafiler sakroiliyak eklem ankilozu veya spinal sindezmozofit olup olmadığına göre de skorlandı.

Laboratuvar analizleri

Tüm katılımcılardan ön koldan venöz kan örnekleri alınıp santrifüj edilerek analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Serum yüksek duyarlılık C reaktif proteini (hsCRP), VEGF, interlökin (IL) 6, IL 8 ve osteokalsin düzeyleri

ticari olarak bulunabilecek enzim-bağılı immüno-sorbent analizi (ELISA) kitleri kullanılarak, üreticinin önerileri takip edilerek çalışıldı.

İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16.0 hazır paket programı yardımıyla yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım değerlendirildikten sonra t-testi veya Mann-Whitney U testi ile yapılırken kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablo analiz yöntemleri (ki-kare) kullanıldı. Korelasyon analizi için ise Spearman korelasyon testi uygulanmıştır. Kemik metabolizmasını değerlendiren moleküller ile bağımsız ilişkisi olabilecek faktörlerden çoklu regresyon analizine dahil edilecek değişkenler tekli analiz sonrasında $p=0,10$ 'un üzerinde olması şeklinde belirlenmiştir. Modeldeki değişkenlerin kolinearite değerlendirmesi "Variance inflation factor-VIF" ve "tolerance" analizleri ile yapılmıştır.

$P<0,05$ değeri istatistiksel anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar

Çalışma popülasyonunun genel özellikleri

Çalışmaya 97 AS hastası ve 48 sağlıklı kontrol alındı. İki grubun yaş, cinsiyet ve eğitim süresi dağılımları benzer olarak bulundu. AS'lerde herhangi bir dönemde sigara içme sıklığı kontrollerden daha yüksekti (Tablo 1).

Hastalık ilişkili aktivite, fonksiyon ve radyolojik parametreler Tablo 1'de özetlenmiştir. AS hastalarının %67,4'ünde HLA B27 pozitif olarak saptandı (29/47). Kalça tutulumuna bakıldığında ise %21'de (19/88) tutulum tespit edildi. Sindesmotit varlığı (lomber veya servikal) hastaların %68,1'inde (49/72) mevcutken evre 4 sakroileit %38'inde (35/92) vardı.

Laboratuvar sonuçları

Beklenildiği üzere hs-CRP ve ESH düzeyleri AS hastalarında kontrollere göre daha yüksekti. VEGF ve IL-6 AS'de kontrollerden anlamlı şekilde daha yüksekken osteokalsin gruplar arasında benzer bulundu (Tablo 2).

Serum VEGF düzeyi kalça tutulum, sakroiliak eklem ankilozu veya sindesmotit olan ile olmayan gruplar arasında benzer bulunmuştur. Osteokalsin için de sindesmotit olan ve olmayan gruplarda farklılık saptanmazken kalça tutulumu ($11,9\pm 13,4$ pg/mL'ye karşılık $4,8\pm 4,3$ pg/mL; $p<0,001$) ve sakroiliak eklem ankilozu olan grupta ($7,8\pm 9,1$ pg/mL'ye karşılık $5,1\pm 6,2$ pg/mL; $p<0,001$) anlamlı şekilde daha yüksekti.

VEGF ve osteokalsinin hastalık ilişkili faktörlerle korelasyon ve regresyon sonuçları

Serum VEGF düzeyleri hsCRP, IL-6, IL-8, ESH ve ASDAS CRP ile pozitif korelasyon göstermektedir (Tablo 3). Osteokalsinin enflamatuvar belirteçler, mSASSS ve hastalık ilişkili diğer parametreler ile bir korelasyonu tespit edilmedi.

Çoklu lineer regresyon analizinde yüksek IL-6 ve IL-8 düzeyleri serum VEGF ile bağımsız olarak ilişkili bulundu (Tablo 4).

Tartışma

Bu çalışmada AS hastalarında kontrollerden anlamlı şekilde serum VEGF düzeyi yüksek olarak bulunmuş ve yüksek IL-6 ve IL-8 seviyeleri elde olunan çoklu modelde bağımsız olarak ön görmüştür. Osteokalsinde ise kontrollerden farklılık gözlenmemiştir. Ancak kalça tutulumu ve sakroiliyak ankilozu olan AS hastalarında osteokalsin olmayanlara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Daha önceki çalışmalardakine benzer şekilde VEGF ile enflamatuvar belirteçler ve hastalık aktivitesi arasında ilişki gösterilmiştir.^[8,10,24,25] VEGF anjiyogenezisin önemli bir düzenleyicisi olup bu sonuçlarla AS'de enflamasyonun içerisinde ve hastalık aktivitesinde de yer aldığı ortaya konmuştur.

Yeni kemik oluşumu AS'nin patolojisinin temelinde yer almaktadır ve günümüzde bu süreç halen tam olarak

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

	AS hastaları (n=97)	Kontrol (n=48)	p
Yaş, ortalama \pm SS	39,9 \pm 9,3	39,0 \pm 5,9	>0,05
Erkek cinsiyet n; %	76; 78,4	36; 75,0	>0,05
Eğitim süresi, ortalama \pm SS	9,5 \pm 3,8	10,2 \pm 4,0	>0,05
Sigara kullanımı n; %	70; 76,1	24; 52,2	0,004
VKI, ortalama \pm SS	26,4 \pm 4,2	26,9 \pm 3,3	>0,05
Semptom başlangıç yaşı, ortalama \pm SS	11,4 \pm 10,5		
Hastalık tanı yaşı, ortalama \pm SS	27,7 \pm 8,6		
BASSAI, ortalama \pm SS	4,2 \pm 2,1		
BASFI, ortalama \pm SS	3,4 \pm 2,4		
BASMI, ortalama \pm SS	3,8 \pm 1,7		
ASQoL, ortalama \pm SS	8,2 \pm 6,1		
VAS global hasta, ortalama \pm SS	2,0 \pm 0,7		
ASSAS-CRP, ortalama \pm SS	3,0 \pm 0,9		
mSASSS (n=58) ortanca (minimum-maksimum)	6 (0-72)		
Sindesmotit varlığı	37/71 (52,1)		

AS: Ankilozan spondilit, ASDAS-CRP: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru C reaktif protein, ASQoL: Ankilozan spondilit yaşam kalitesi, BASDAI: Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, BASFI: Bath ankilozan spondilit hastalık fonksiyonel indeksi, BASMI: Bath ankilozan spondilit hastalık metrolojik indeksi, mSASSS: modifiye stok ankilozan spondilit omurga skoru, SS: Standart sapma, VAS: Görsel analog skala, VKI: Vücut kitle indeksi

anlaşılamamıştır. Wnt yolağının kemiğin yeniden şekillenme sürecindeki önemi elde olunan verilerin ışığında giderek artmaktadır.^[2] Bu süreçte yer alan her basamak aslında yeni tedavi hedeflerini de oluşturmaktadır.

Serum VEGF'in radyografik progresyon ile ilişkisi de Alman spondiloartrit insepsiyon kohortundan (German Spondyloarthritis Inception Cohort; GESPIC) yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.^[26] Yüz yetmiş iki axSpA hastasının dahil edildiği bu çalışmada yüksek VEGF düzeyleri (>600 pg/mL) spinal progresyon için yüksek derecede spesifik olarak bulunmuştur.

Spinal progresyonun önemli prediktörlerinden olan sigara ile de VEGF düzeyleri arasında ilişki bir başka çalışmada gösterilmiştir.^[8] Sigara içen AS hastalarında VEGF düzeyleri anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Tablo 2. Hasta ve kontrollerin laboratuvar değerleri

	AS hastaları (n=97)	Kontrol (n=48)	p
VEGF (pg/mL), ortalama ± SS	1589±756	999±608	<0,001
Osteokalsin (pg/mL), ortalama ± SS	5,9±7,3	6,0±8,2	>0,05
IL-8 (pg/mL), ortalama ± SS	103,9±270,9	66,9±60,1	>0,05
IL-6 (pg/mL), ortalama ± SS	22,2±161,6	6,5±31,1	<0,001
hsCRP (ug/mL), ortalama ± SS	5,2±8,4	0,7±1,3	<0,001
ESH mm/saat, ortalama ± SS	25,0±22,3	10,9±9,1	<0,001

AS: Ankilozan spondilit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, hsCRP: yüksek duyarlılık C reaktif protein, IL: Interlökin, SS: Standart sapma, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Tablo 3. AS hastalarında serum VEGF ile ilişkili faktörler

	VEGF	
	r	p
hsCRP	0,284	0,005
IL-6	0,349	<0,001
IL-8	0,435	<0,001
Osteokalsin	-0,148	0,151
ESH	0,270	0,008
ASDAS-CRP	0,235	0,022
mSASSS	0,237	0,158

AS: Ankilozan spondilit, ASDAS-CRP: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, hsCRP: yüksek duyarlılık C reaktif protein, IL: Interlökin, mSASSS: modifiye stok ankilozan spondilit omurga skoru, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Tablo 4. Serum VEGF düzeyleri ile ilişkili faktörlerin regresyon sonuçları

	Tekli regresyon analizi		Çoklu regresyon analizi	
	p	B (%95 Güven aralığı)	p	B (%95 Güven aralığı)
ESH	0,002	10,7 (4,2;17,2)	0,105	13,8 (-4,4; 32,2)
IL-6	0,014	-1,4 (-3,9;-0,34)	0,045	-1,5 (-3,6;-0,12)
IL-8	0,006	0,77 (0,22;1,32)	0,004	1,48 (0,501; 2,47)
ASDAS-CRP	0,022	179 (26,3;333,3)	0,105	120 (-46,5; 287,1)

ASDAS-CRP: Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, IL: Interlökin, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Bu da sigara ve yeni kemik oluşumu arasındaki ilişkiye yardımcı olabilecektir. VEGF ile kemik döngüsünün önemli düzenleyicilerinden olan IL-6 ve IL-8 arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu ilişki daha önce meme kanserinde kemik metastazlarında osteoblast proliferasyonu ve farklılaşmasında da gösterilmiştir.^[27]

Osteokalsinin sindesmotit varlığı ile ilişkisi gösterilmiş hatta mSASSS ile de korelasyonu da bildirilmiştir.^[28] Ancak biz mSASSS ile olan bu ilişkiyi örneklem büyüklüğü nedeni ile gösteremedik.

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak kesitsel doğada olması nedeni ile gerek VEGF gerekse osteokalsinin yapısal hasar gelişimindeki rolünün değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Hastalıklı kontrol olmaması ve tedavi ile ilişkisinin de değerlendirilmemesi kısıtlılıklar arasında yer almaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, serum VEGF AS'de enflamasyon ve hastalık aktivitesi ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. Osteokalsin ise AS hastalarında özellikle yapısal hasarı olan grupta daha yüksek olarak saptanmıştır. Prospektif çalışmalarda yapısal hasar ve enflamasyon ile ilişkilerinin ortaya konması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik kurul onam numarası: 147/2013).

Hasta Onayı: Hasta ve kontrollerden aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: D.S., D.K., N.K., G.C., S.A., Dizayn: D.S., H.B., S.U., N.K., G.C., S.A., Veri Toplama veya İşleme: D.S., H.B., S.U., D.K., G.C., S.A., Analiz veya Yorumlama: D.S., D.K., N.K., G.C., S.A., Literatür Arama: D.S., H.B., S.U., D.K., G.C., S.A., Yazan: D.S., H.B., S.U., D.K., N.K., G.C., S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Lories RJ, Baeten DL. Differences in pathophysiology between rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(4 Suppl 55):S10-4.
2. Lories RJ, Corr M, Lane NE. To Wnt or not to Wnt: the bone and joint health dilemma. *Nature reviews Rheumatology* 2013;9:328-39.
3. Kusu N, Laurikkala J, Imanishi M, Usui H, Konishi M, Miyakeet A, et al. Sclerostin is a novel secreted osteoclast-derived bone morphogenetic protein antagonist with unique ligand specificity. *The Journal of biological chemistry* 2003;278:24113-7.
4. Witte F, Dokas J, Neuendorf F, Mundlos S, Stricker S. Comprehensive expression analysis of all Wnt genes and their major secreted antagonists during mouse limb development and cartilage differentiation. *Gene expression patterns GEP* 2009;9:215-23.
5. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, Haibel H, et al. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:572-4.
6. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nature medicine* 2007;13:156-63.
7. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis and rheumatism* 2009;60:3257-62.
8. Sakellariou GT, Iliopoulos A, Konsta M, Kenanidis E, Potoupnis M, Tsiridis E, et al. Serum levels of Dkk-1, sclerostin and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and their association with smoking, and clinical, inflammatory and radiographic parameters. *Joint Bone Spine* 2017;84:309-15.
9. Patil AS, Sable RB, Kothari RM. Occurrence, biochemical profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms and their functions in endochondral ossification. *J Cell Physiol* 2012;227:1298-308.
10. Lin TT, Lu J, Qi CY, Lin Yuan, Xiao-Lin Li, Li-Ping Xia, et al. Elevated serum level of IL-27 and VEGF in patients with ankylosing spondylitis and associate with disease activity. *Clin Exp Med* 2015;15:227-31.
11. Kruse K, Kracht U. Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism. *Eur J Pediatr* 1986;145:27-33.
12. 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 and rheumatism* 1984;27:361-8.
13. Anderson CE, Hamm LL, Batuman G, Kumbala DR, Chen C-S, Kallu SG, et al. The association of angiogenic factors and chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2018;19:117.
14. Sahutoglu T, Sakaci T, Hasbal NB, Ahbap E, Kara E, Sumerkan MC, et al. Serum VEGF-C levels as a candidate biomarker of hypervolemia in chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6543.
15. Kasztelan-Szczerbinska B, Surdacka A, Slomka M, Celinski K, Cichoż-Lach H, Madro A, et al. Angiogenesis-related biomarkers in patients with alcoholic liver disease: their association with liver disease complications and outcome. *Mediators Inflamm* 2014;2014:673032.
16. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Stathopoulou MG, Azimi-Nezhad M, Siest S, et al. VEGF, the underlying factor for metabolic syndrome; fact or fiction? *Diabetes Metab Syndr* 2017;Suppl 1:S61-S64.
17. De Pergola G, Triggiani V, Bartolomeo N, Nardecchia A, Giagulli VA, Bruno I, et al. Independent Relationship of Osteocalcin Circulating Levels with Obesity, Type 2 Diabetes, Hypertension, and HDL Cholesterol. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2016;16:270-75.
18. Akad K, Solmaz D, Sari I, Onen F, Akkoc N, Akar S. Performance of response scales of activity and functional measures of ankylosing spondylitis: numerical rating scale versus visual analog scale. *Rheumatol Int* 2013;33:2617-23.
19. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology* 1994;21:2286-91.
20. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *The Journal of rheumatology* 1994;21:2281-5.
21. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2003;62:20-6.
22. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:1811-8.
23. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64:127-9.
24. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:413.
25. Drouart M, Saas P, Billot M, Tiberghien P, Wendling D, Toussirot E. High serum vascular endothelial growth factor correlates with disease activity of spondylarthropathies. *Clin Exp Immunol* 2003;132:158-62.
26. Poddubnyy D, Conrad K, Haibel H, Syrbe U, Appel H, Braun J, et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2137-43.
27. Bussard KM, Venzon DJ, Mastro AM. Osteoblasts are a major source of inflammatory cytokines in the tumor microenvironment of bone metastatic breast cancer. *J Cell Biochem* 2010;111:1138-48.
28. Gamez-Nava JI, de la Cerda-Trujillo LF, Vazquez-Villegas ML, Cons-Molina F, Alcaraz-Lopez MF, Zavaleta-Muñiz SA, et al. Association between bone turnover markers, clinical variables, spinal syndesmophytes and bone mineral density in Mexican patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2016;45:480-90.

Romatoid artrit tedavisinde kullanılan abatasept tedavisinin subkütan ve intravenöz uygulamaları benzer etkinlik sergilemektedir

Subcutaneous and intravenous applications of abatacept therapy used in the treatment of rheumatoid arthritis show similar efficacy

© Ahmet Karataş¹, © Burak Öz¹, © Ahmet Yıldırım², © Servet Yolbaş³, © Süleyman Serdar Koca¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fethi Sekin Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

³İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, romatoid artrit (RA) tedavisinde kullanılan abataseptin intravenöz (İV) ve subkütan (SC) uygulamalarının etkinlik bakımından karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Romatoloji Bölümü'nde 2014-2017 yılları arasında takip edilen, İV ve SC abatasept verilen RA hastaları dahil edildi. Hastaların hastalık aktivite indekslerini [DAS28-CRP (DAS; Disease Activity score), CDAI (Clinical Disease Activity index), fonksiyonel durum [HAQ (Health Assessment Questionnaire), ağrı için Görsel Analog skalası (VAS-ağrı), hasta global değerlendirme (VAS-global), hekim global değerlendirme (VAS-hekim), şiş eklem sayısı ve hassas eklem sayısı] içeren klinik ve laboratuvar verileri, geriye dönük olarak, hasta dosyalarından tarandı.

Bulgular: Abatasept tedavisi alan hasta sayısı 35 idi. Hastaların %57,1'i İV (n=20) ve %42,9'u SC (n=15) abatasept kullanmıştı. Abatasept tedavisine devam etme oranı İV abatasept grubunda (n=12) %60, SC abatasept grubunda (n=8) %53,3 idi (p=0,693). DAS28-CRP, CDAI, VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim ve HAQ skorlarında iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu.

Sonuç: Çalışmamızda, RA tedavisinde abataseptin İV ve SC uygulamaları arasında etkinlik bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Abatasept, intravenöz, subkutan

Abstract

Objective: The aim of this study was to compare the intravenous (IV) and subcutaneous (SC) applications of abatacept in terms of effectiveness in the treatment of rheumatoid arthritis (RA).

Methods: Patients with RA who received IV or SC abatacept therapies at the Department of Rheumatology, Fırat University, between 2014 and 2017 were enrolled in the study. Laboratory and clinical data of patients including disease activity indices [DAS28-CRP (DAS; Disease Activity score), CDAI (Clinical Disease Activity index), functional status (HAQ; health assessment questionnaire), Visual Analog scale for pain (VAS-pain), patient's global assessment (VAS-global), physician's global assessment (VAS-physician), number of swollen and sensitive joints] were evaluated, retrospectively.

Results: The number of patients receiving abatacept therapy was 35. 57.1% of the patients were using IV (n=20) and 42.9% were using SC (n=15) abatacept. The rate of continuing abatacept treatment was 60% in the IV abatacept group (n=12) and 53.3% in the SC abatacept group (n=8) (p=0.693). There was no statistical difference between the two groups in terms of DAS28-CRP, CDAI, VAS-pain, VAS-global, VAS-physician, and HAQ scores.

Conclusion: In this study, it was found that there was no statistically significant difference in terms of efficacy between the IV and SC applications of the abatacept therapy used in the treatment of RA.

Keywords: Abatacept, intravenous, subcutaneous

İletişim / Correspondence:

Yrd. Doc. Dr. Ahmet Karataş, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel.: +90 505 588 16 07 E-posta: drakaratas@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6725-4182

Geliş Tarihi / Received: 24.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 06.03.2020

Atıf / Cite this article as: Karataş A, Öz B, Yıldırım A, Yolbaş S, Koca SS. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan abatasept tedavisinin subkütan ve intravenöz uygulamaları benzer etkinlik sergilemektedir. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):17-21

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Romatoid artrit (RA) kronik sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. Uygun şekilde tedavi edilmediğinde eklemlerde fonksiyon kaybına yol açabilir.^[1] Tedavide temel amaç enflamatuvar süreci baskılayarak klinik olarak remisyon sağlamaktır. Bu amaçla ilk olarak konvansiyonel temel etkili ilaçlar (cDMARD) geliştirilmiştir. cDMARD tedavisine yanıt alınamayan hastalara yönelik tedavi arayışları sonucunda biyolojik DMARD (bDMARD) ajanları geliştirilmiştir. Birçok faktör RA'da uygun tedavi seçimini etkilemektedir. Güvenlik ve etkinlik ilaç seçiminde en önemli belirleyici faktördür.^[2] Bunun dışında ilacın verilmiş yolu da belirleyici bir faktör olabilir.

Aktive olmuş T hücreleri RA patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Antijen sunan hücreler antijenleri T hücrelerine sunarlar. T hücre reseptörü CD3 (cluster of differentiation) kompleksi tarafından iletilen uyarıya birinci uyarı denmektedir. Birinci uyarı aktivasyon için gerekli ancak yeterli değildir. T hücrelerinin tam aktivasyonu için eş zamanlı iki uyarı gerekmektedir. Antijene bağlı olmayan bu ikinci uyarı antijen sunan hücrelerin yüzeyinde bulunan CD80 ve/veya CD86 ile T hücre yüzeyinde bulunan CD28 etkileşimi ile olur. T hücreleri aktive olduktan sonra yapısal olarak CD28 molekülüne benzer olan sitotoksik T-lenfosit-ilişkili protein 4 (CTLA-4) CD80/CD86'ya yüksek afinite ile bağlanarak immün yanıtın sonlanmasına yardımcı olan inhibitör uyarıyı iletmektedir.^[3] Bir bDMARD olan abatasept CTLA-4'ün ekstraselüler bölgesini içeren rekombinan füzyon proteinidir. T hücre yüzeyinde bulunan CD80/CD86'ya bağlanır ve inhibitör sinyal iletimi ile T hücrelerini suprese eder.^[4] Böylece RA tedavisinde güvenli ve etkin bir biçimde kullanılabilir. Günümüzde aylık intravenöz (İV) ve haftalık subkütan (SC) formları bulunmaktadır. İV uygulama dozu kiloya göre ayarlanmaktadır. SC formu, genellikle uygulama açısından hastaya kolaylık sağlar. Ancak, SC formunda enjeksiyon yeri reaksiyonları (ağrı, kızarıklık, enfeksiyon gibi) İV uygulamalara göre daha sık görülebilmektedir. Günümüzde bulunan bDMARD'ların birçoğunun İV ve SC formları üretilmiştir. Ancak, bazı moleküllerin SC formlarında etki kaybı görüldüğünden bu tür moleküllerin SC uygulamaları RA tedavisinde yerini alamamıştır.

Bu çalışmada, RA tedavisinde kullanılan abataseptin İV ve SC uygulamalarının etkinlik bakımından karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı. Çalışmaya

Fırat Üniversitesi Romatoloji Bölümü'nde 2014-2017 yılları arasında takip edilen, 2010 Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre RA tanısı konulmuş ve abatasept tedavisi almış olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan onay alındı. Bu hastalar abatasept tedavisinin uygulama şekline göre İV ve SC abatasept kolu olacak şekilde gruplandırıldı. Hastaların hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, ağrı için Görsel Analog skalası (VAS-ağrı), hasta global değerlendirme (VAS-global), hekim global değerlendirme (VAS-hekim), şiş ve hassas eklem sayısı ve romatoid faktör (RF) ve antisiklik sitriline peptid (anti-CCP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri gibi laboratuvar incelemelerini içeren klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak dosyalarından tarandı.

Ayrıca, hastalık aktivitesi için kullanılan DAS28-CRP (DAS; Disease Activity score), CDAİ (Clinical Disease Activity index) kompozit skorlama indeksleri ve fonksiyonel değerlendirme amacıyla kullanılan HAQ (Health Assessment Questionnaire) skorlaması hasta dosyalarından kayıt edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) program kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaretli sıra testi kullanıldı. P değeri 0,05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca abatasept tedavisine devam süresi analizi Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı.

Bulgular

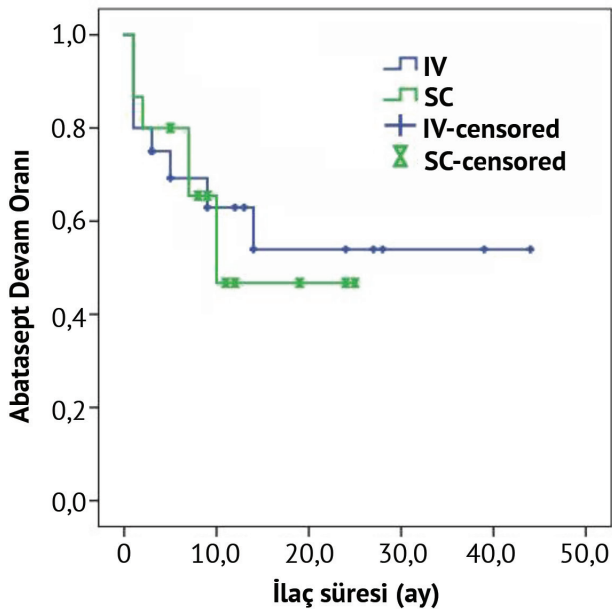
2014-2017 yılları arasında abatasept tedavisi alan hasta sayısı toplam 35 idi. Hastaların ortalama yaşı 51,5 [minimum-maksimum (min-maks): 19-81] yıl ve ortalama hastalık süreleri 7 (min-maks: 1-13) yıldır. Hastalar ortalama 11,6 (min-maks: 1-44) ay abatasept kullanmışlardı. Abatasept tedavisi verilen hastaların %57,1 (n=20) İV abatasept tedavisi, %42,9 (n=15) SC abatasept tedavisi almıştı. Abatasept tedavisine devam eden hasta sayısı toplam %57,1 (n=20) olarak tespit edildi. Bu hastalardan 12'si İV abatasept, 8'i ise SC abatasept tedavisi alıyordu. İV abatasept tedavisi başlanılan toplam 20 hastanın %60'ı (n=12) tedaviye devam ederken, %40 (n=8) hastada tedavi kesilmişti. SC abatasept tedavisi alan toplam 15 hastanın %53,3'ü (n=8) tedaviye devam ederken, %46,7'sinde (n=7) tedavi kesilmişti. Her iki uygulama şekli arasında ilaçta kalım oranları açısından anlamlı fark yoktu (p=0,693). Benzer şekilde, sağkalım analizi yapıldığında ilaca devam oranları açısından zaman içerisinde anlamlı fark oluşmamıştı (Şekil 1) (Log-rank p=0,796). Tedaviyi bırakan 15 hastanın %46,7'si (n=7) ilk

biyolojik ajan olarak abatasept tedavisi kullanmıştı. Tedaviyi bırakan %53,3 (n=8) hastada bDMARD sonrası abatasept tedavisine geçmişti. Yedi hastada etkisizlik nedeniyle, 1 hastada hepatit b reaktivasyonu nedeniyle, 7 hastada ise henüz tedavinin birinci ayında kendi isteğiyle abatasept tedavisi kesilmişti. Tedavisi kesilen İV abatasept alan 4 hasta ve tedavisi kesilen SC abatasept alan 3 hasta ilk biyolojik ajan olarak abatasept tedavisi almıştı.

Birinci biyolojik ajan olarak abatasept kullanımı %74,3 (n=26), bDMARD sonrası abatasept kullanımı %25,7 (n=9) idi. Birinci biyolojik ajan olarak abatasept kullanımı İV abatasept alan hastalarda %75 (n=15), SC abatasept kullanan hastalarda %73,3 (n=11) idi. bDMARD sonrası abatasept kullanımı İV abatasept grubunda %25 (n=5), SC abatasept grubunda %26,7 (n=4) idi. İV ve SC abatasept kullananlarda, abataseptin ilk biyolojik olarak tercih edilmesi açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,9).

İV abatasept kullanan hastaların %15'i (n=3) halen sigara içiyorken, %85'i (n=17) hiç sigara içmemişti. SC abatasept kullanan hastaların %20'si (n=3) halen sigara içiyor, %20'si (n=3) sigarayı bırakmış, %60'ı (n=9) hiç sigara içmemişti.

Abatasept kullanan hastalarda %37,1 (n=13) RF negatifliği, %62,9 (n=22) RF pozitifliği saptandı. RF pozitifliği İV abatasept kullanan hastalarda %60, SC abatasept kullanan hastalarda %66,7 idi. Abatasept kullanan hastaların %34,2'sinde (n=12) anti-CCP negatif, %65,8'sinde (n=23) anti-CCP pozitif olarak saptandı. Anti-CCP pozitifliği İV abatasept kullanan hastalarda %65, SC abatasept kullanan hastalarda %70 idi. İV ve SC abatasept grupları arasında ESH ve CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 1. Abatasept tedavisine devam oranları sağ kalım analizi
İV: İntravenöz, SC: Subkütan

farklılık yoktu (sırasıyla p=0,8, p=0,3). DAS28-CRP, CDAİ, VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim ve HAQ skorlarında iki grup arasında farklılık istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştı (Tablo 1). İV ve SC abatasept başlanılan hastalarda abatasept tedavisi sonrası VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim, DAS28-CRP, CDAİ ve HAQ skorlarında azalma saptansa da; İV abatasept grubunda VAS-ağrı, VAS-global, VAS-hekim ve HAQ skorları, SC abatasept grubunda ise VAS-hekim, DAS28-CRP ve HAQ skorlarındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2 ve 3).

Tartışma

RA tedavisinde farklı İV ve SC tedavi seçenekleri bulunmaktadır. T hücre kostimulatör modülatörü olan abataseptin İV ve SC uygulamaları ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. 2011 yılında yapılan ACQUIRE çift-kör faz IIIb çalışmasında 1457 metotreksat (MTX) dirençli

Tablo 1. Abatasept kullanan hastaların klinik ve laboratuvar verileri

	Intravenöz (n=20)	Subkütan (n=15)	P
Yas, yıl	54,2±12,5	47,9±11,9	0,19
Hastalık süresi, yıl	7±3,5	7±3,5	0,97
Şiş eklem sayısı, n	1,9±3,0	0,3±1,1	0,16
Hassas eklem sayısı, n	7,7±5,6	6,9±7,4	0,50
RF pozitifliği, %	60	66,7	0,68
CCP pozitifliği, %	65	70	0,78
ESH, mm/h	28,5±18,7	29,2±19,1	0,86
CRP, mg/dL	14,6±19,9	25,3±35,9	0,39
DAS28-CRP	3,8±1,0	3,6±1,1	0,65
CDAİ	14,8±9,5	13,9±9,4	0,88
VAS-ağrı	40,9±14,2	38,9±18,9	0,79
VAS-global	39,7±13,0	38,8±18,7	0,91
VAS-hekim	32,0±16,9	30,7±17,6	0,86
HAQ	1,0±0,5	1,2±0,5	0,22

CCP: Siklik sitriline peptid, CDAİ: Clinical disease activity index, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Disease activity score, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, HAQ: Health assessment questionnaires, RF: Romatoid faktör, VAS: Visual analog scale

Tablo 2. İV abatasept alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası durumu

	Tedavi öncesi (ilk ziyaret)	Tedavi sonrası (son ziyaret)	p
VAS-ağrı	40,9±14,2	17,8±20,3	0,02
VAS-global	39,7±13	17,6±20,2	0,02
VAS-hekim	32±16,9	18,7±19	0,06
DAS28-CRP	3,8±1,1	2,7±1,3	0,24
CDAİ	14,8±9,5	9,6±10,2	0,48
HAQ	1±0,5	0,5±0,4	0,001
ESH	28,5±18,6	24,5±13,2	0,59
CRP	14,5±19,9	6,7±10,6	0,02

CDAİ: Clinical disease activity index, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Disease activity score, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, HAQ: Health assessment questionnaires, romatoid faktör, VAS: Visual analog scale, İV: İntravenöz

Tablo 3. SC abatasept alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası durumu

	Tedavi öncesi (ilk vizit)	Tedavi sonrası (son vizit)	p
VAS-ağrı	38,9±18,9	25,2±25	0,15
VAS-global	38,8±18,7	25,1±25	0,17
VAS-hekim	30,7±17,6	16,7±19,6	0,06
DAS28-CRP	3,6±1,1	2,1±0,7	0,03
CDAİ	13,9±9,4	7,4±6,2	0,11
HAQ	1,2±0,5	0,6±0,4	0,002
ESH	29,2±19,1	25,6±25,7	0,12
CRP	25,3±35,9	4,8±2,6	0,01

CDAİ: Clinical disease activity index, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Disease activity score, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HAQ: Health assessment questionnaires, romatoid faktör, VAS: Visual analog scale, SC: Subkütan

RA hastası aylık İV abatasept (n=676/721) ve haftalık SC abatasept (n=693/736) olarak iki kola randomize edilmiştir. Yirmi dördüncü haftanın sonunda SC abatasept uygulanan hastalar ile İV abatasept uygulanan hastaların ACR20/50/70 yanıtları benzer bulunmuştur. HAQ cevabı SC abatasept hastalarında %68,2, İV abatasept hastalarında %63,8 olarak bulunmuştur. DAS28 skorundaki azalma her iki grup için benzer bulunmuştur.^[5] 2012 yılında yapılan ALLOW çalışması 9 ay süren 3 periyotlu bir faz III çalışmasıdır. Yüz altmış yedi RA hastasına tek doz İV ve sonrasında haftalık SC abatasept uygulanmış 12. hafta sonunda DAS28'de en az 0,6 birimlik azalma olanlar 2. periyoda alınmıştır. Bu hastalar (n=120) plasebo ve SC abatasept olarak 2:1 şeklinde randomize edilmiş. Üçüncü periyotta (n=119) SC abatasept alan hastalar tedaviye devam edip, plasebo alan hastalara tekrar SC abatasept uygulandı. Çalışma sonunda SC abatasept ile İV abatasept alan hastalarda benzer olarak immünojenisitenin düşük olduğu, SC abatasept tedavisinin kesilip yeniden başlanılmasının HAQ ve DAS28 skorlarında farklılık oluşturmadığı bulunmuştur.^[6] 2012 yılında yapılan ATTUNE çalışması AIM ve ATTAİN çalışmalarına katılan 123 RA hastası ile yapılan açık etiketli, tek kollu 12 ay süreli bir faz IIIb çalışmasıdır. İV abatasept alan RA hastalarında SC abatasept tedavisine geçiş sonrasında güvenlik, immünojenisite ve etkinlik karşılaştırılmıştır. SC abatasept tedavisine geçilen hastaların DAS28, HAQ skorları, advers olaylar İV abatasept alan hastalara benzer bulunmuş, etki kaybı görülmemiştir.^[7] 2012 yılında yapılan MTX dirençli 118 Japon RA hastası ile yapılan çalışma plasebo kontrolü, çift-kör, çok merkezli 6 ay süreli bir çalışmadır. ACR20 yanıtı, SC ve İV abatasept gruplarında benzer olarak bulunmuştur. HAQ cevabı ve DAS28-CRP remisyon skorları SC abatasept için %69,5 ve %50,9 iken İV abatasept için %50,8 ve %40,4 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada advers olay sıklığı SC abatasept alan hastalarda %52,5,

İV abatasept alan hastalarda %59,3 olarak bulunmuştur.^[8] 2012 yılında yapılan açık etiketli 18 ay süreli çalışmaya AIM çalışmasından 378 İV abatasept+MTX ve ACQUIRE çalışmasından 1372 SC abatasept+MTX alan hasta dahil edildi. ACR20/50/70 yanıtları her iki grup arasında benzer olarak bulunmuştur. Düşük hastalık aktivitesi (DAS28<3,2) ve remisyon (DAS28<2,6) oranları her iki grup için benzer olarak bulunmuştur.^[9] Ayrıca yapılan çalışmalarda malignite potansiyeli, yan etki ve immünojenisite açısından İV ve SC abatasept arasında bir fark olmadığı saptanmıştır.^[10-11]

Hasta sayısının az ve istatistiksel karşılaştırmaların gücünün zayıf olması çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, bir ilacın hem İV hem de SC formlarının etkili olması, şüphesiz RA'da tedavinin sürdürülebilir olmasına katkı sağlamaktadır. RA'lı hastaların tedavi seçeneklerinde aynı molekülün farklı formları olan İV ve SC abatasept benzer etkinlik profiline sahiptir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alındı.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen hastalardan onay alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.K., B.Ö., A.Y., S.Y., S.S.K., Dizayn: A.K., A.Y., S.Y., S.S.K., Veri Toplama veya İşleme: A.K., B.Ö., S.Y., S.S.K., Analiz veya Yorumlama: A.K., B.Ö., A.Y., S.S.K., Literatür Arama: A.K., S.S.K., Yazan: A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. Lancet 2016;388:2023-38.
2. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the rheumatic diseases 2017;76:960-77.
3. Sandigursky S, Silverman GJ, Mor A. Targeting the programmed cell death-1 pathway in rheumatoid arthritis. Autoimmunity reviews 2017;16:767-73.

4. Blair HA, Deeks ED. Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* 2017;77:1221-33.
5. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: a phase IIIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2011;63:2854-64.
6. Kaine J, Gladstein G, Strusberg I, et al. Evaluation of abatacept administered subcutaneously in adults with active rheumatoid arthritis: impact of withdrawal and reintroduction on immunogenicity, efficacy and safety (phase Iiib ALLOW study). *Ann Rheum Dis* 2012;71:38-44.
7. Keystone EC, Kremer JM, Russell A, et al. Abatacept in subjects who switch from intravenous to subcutaneous therapy: results from the phase IIIb ATTUNE study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:857-61.
8. Matsubara T, Inoue H, Iwahashi M, Yamazaki A, Takeuchi T, Japan Abatacept Study Group. A multi-center, double-dummy, double-blind study of subcutaneous (SC) abatacept (ABA) compared with intravenous (iv) ABA in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl. 3:197.
9. Genovese MC, Pacheco Tena C, Covarrubias A, et al. SC vs IV abatacept in RA: post-hoc efficacy analysis of long-term ACQUIRE (SC) data with AIM (IV) data. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl. 3:378.
10. Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, et al. Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a Phase II/III, randomized study. *Mod Rheumatol* 2014;24:885-91.
11. Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs* 2017;31:299-316.

İdiyopatik retroperitoneal fibrozis: 17 olguluk tek merkez deneyimi

Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A single center case series of 17 patients

© Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, © Serdar Sezer, © Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, © Müçteba Enes Yayla, © Murat Torgutalp, © Tahsin Murat Turgay, © Gülay Kınıklı, © Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Retroperitoneal fibrozis nadir görülen fibroenflamatuvar bir hastalıktır. Olguların üçte ikisi idiyopatiktir. Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen idiyopatik retroperitoneal fibrozis (n=17) hastalarının demografik, klinik özellikleri, tedavi protokolleri ve tedaviye yanıtlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya Ocak 2000 - Eylül 2019 tarihleri arasında tanı almış hastalar dahil edilmiştir. Hasta verileri hastane kayıtlarından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 17 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tanı anında en sık şikayetleri ağrı ve konstitüsyonel semptomlardır. Hastaların tamamına görüntüleme yöntemi (en sık bilgisayarlı tomografi) ile tanı konulmuştur. Tanı anında hastaların tamamına kortikosteroid ve eş zamanlı olarak azatiyoprin veya siklofosfamid tedavileri başlanmıştır. Sadece 4 hastada tedaviye yanıtızlık nedeniyle ilaç değişimi gerekmiştir. İkinci aşamada bu hastalarda rituksimab ve mikofenolat mofetil tedavileri tercih edilmiştir.

Sonuç: Hastalarımızın klinik ve tedavi özellikleri literatür ile uyumludur. Hastalığın erken dönemde tanınarak tedavi edilmesi geri dönüşsüz böbrek hasarı gelişmesini önlemek açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik retroperitoneal fibrozis, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme

Abstract

Objective: Retroperitoneal fibrosis is a fibroinflammatory disease of an unknown origin and 2/3 of patients are idiopathic. In this study, the demographic, clinical and treatment features of patients diagnosed with idiopathic retroperitoneal fibrosis at Ankara University Faculty of Medicine Rheumatology Department were evaluated.

Methods: Patients diagnosed with idiopathic retroperitoneal fibrosis between January 2000 and September 2019 were included in the study. Patient data were evaluated from hospital records retrospectively.

Results: Seventeen patients were recruited in the study. The most common initial symptoms were pain and constitutional symptoms. All cases were diagnosed by imaging studies (computed tomography most commonly). Treatment with corticosteroid and concomitant azathioprine or cyclophosphamide at the time of diagnosis was initiated to all patients. In only 4 patients, treatment failure was recorded and rituximab and mycophenolate mofetil were used as a second line agent in these patients.

Conclusion: The clinical and treatment features of our patients were compatible with the literature. The early diagnosis of retroperitoneal fibrosis is important to start treatment in order to prevent irreversible renal damage.

Keywords: Idiopathic retroperitoneal fibrosis, computer tomography, magnetic resonance imaging

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 069 75 39 E-posta: abaharkelesoglu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8810-2869
Geliş Tarihi / Received: 17.03.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 31.03.2020

Atıf / Cite this article as: Keleşoğlu Dinçer AB, Sezer S, Aydemir Gülöksüz EG, Yayla EM, Torgutalp M, Turgay TM, Kınıklı G, Ateş A. İdiyopatik retroperitoneal fibrozis: 17 olguluk tek merkez deneyimi. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):22-26

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Retroperitoneal fibrozis (RPF), sıklıkla abdominal aortanın infrarenal kısmı ile iliak arterler etrafında olmak üzere retroperitonda anormal fibroenflamatuvar doku birikimi ile karakterize nadir görülen hastalık grubudur.^[1] Ensidansı yılda yaklaşık 0,1-1,3/100.000 olup prevalansının da 1,4/100.000 olduğu düşünülmektedir.^[2,3] RPF olgularının üçte ikisinde altta yatan bir sebep bulunamazken [idiyopatik retroperitoneal fibrozis (iRPF)]; geri kalan kısımda ise otoimmün hastalıklar, ilaçlar, malignite, enfeksiyonlar, travma, cerrahi, aterosklerotik aort hastalıkları ve radyoterapi suçlanmaktadır.^[3] Son yıllarda ise immünglobulin G4 (IgG4) ilişkili hastalık; eskiden iRPF olarak kabul edilen olguların sebebi olarak görülmektedir.^[4] iRPF tanısı sırasında ortalama yaş 50-60 yıl olup erkek/kadın oranı ise 2:1-3:1 arasındadır.^[1] Hastalık başlangıcında en sık semptom sürekli ve künt karakterde karın, yan ve bel ağrısıdır. iRPF tanısı temel olarak görüntülemeye dayanırken histopatolojik inceleme malignite gibi diğer nedenlerin dışlanması için gereklidir.^[5] Kesitsel görüntüleme yöntemleri olan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) iRPF tanısı ve tedavi takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir.^[3]

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2000-Eylül 2019 yılları arasında iRPF tanısı ile almış on yedi hastanın klinik özellikleri, tedavi protokolleri ve tedaviye yanıtları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2000-Eylül 2019 tarihleri arasında iRPF tanısı ile izlenen hastalar geriye dönük olarak tarandı.

iRPF tanısı için aşağıdaki kriterleri sağlayan ve altta yatan başka neden bulunamayan 18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edildi.

1. BT veya MRG'de infrarenal aorta veya iliak arterleri saran yumuşak doku dansitesi varlığı
2. İnfrarenal aortada anevrizmal dilatasyon olmaması
3. Görüntülemede periaortit dışında intraabdominal veya pelvik kitle olmaması
4. Klinik öykü ve fizik muayenede malignite düşündürülen bulgu olmaması
5. Kanser taramalarında herhangi bir kanser tanısı olmaması

Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru şikayetleri, eş tanıları, tanı anında kullanılan görüntüleme yöntemi, tutulan bölge,

bazal laboratuvar değerleri, aldıkları tedaviler ve tedaviye yanıtları değerlendirildi. Hasta bilgilerine hasta dosyaları ve hastane işletim sistemi kullanılarak ulaşıldı.

Çalışma için üniversiteden etik kurul onayı alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi kurallarına uyularak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "IBM SPSS for Windows Version 22.0, Chicago, ABD" kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ile belirtildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Normal dağılım koşullarının sağlanamamasından dolayı bağımlı gruplar arası karşılaştırma Wilcoxon testi ile yapıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kliniğimizde takip edilen toplam 17 iRPF hastası bulunmaktadır. Hastaların tanı anında ortalama yaşları $53,5 \pm 8,0$ yıldır (41-65) (Tablo 1). Hastaların 7'si kadın, 10'u erkektir (58,8). Hastalarımızın hepsine görüntüleme yöntemi ile tanı konulmuş olup 14 hastada BT, 3 hastada MRG kullanılmıştır. Yedi hastada (%41,2) lezyon yerinden biyopsi yapılmış olup hastalarda histolojik olarak IgG4 ilişkili hastalık ekarte edilmiştir. Görüntüleme yöntemi ile tespit edilen lezyon yeri hastaların %29,5'inde (n=5) periaortik ve periüretal, %70,5'inde (n=12) ise sadece periaortik yerleşimlidir. Lezyon çapı ortalaması $13,2 \pm 7,7$ mm'dir. Hastaların en sık başvuru şikayeti ağrı olup (n=11) en sık yan ağrısı (n=7) ve karın ağrısı (n=4) görülmüştür. Hastaların %47,0'inde kilo kaybı, %23,5'inde halsizlik ve %11,8'inde ateş gibi konstitüsyonel semptomlar eşlik etmiştir. Üç hastada pretibial ödem mevcut iken 2 hasta alt ekstremitelerde kladikasyon şikayeti ile başvurmuştur. Hastaların tanı anında eritrosit sedimentasyon hızlarının (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin ortalaması sırasıyla $48,3 \pm 27,9$ ve $34,2 \pm 36,6$ mg/L'dir (Tablo 2). On yedi hastanın 14'ünde immünoglobulin düzeyleri görülmüştür ve normal sınırlarda bulunmuştur (IgG $12,87 \pm 3,33$ g/L ve IgG4 $0,82 \pm 1,06$ g/L). Tanı anında 10 hastada hidronefroz tespit edilmiştir. Hastaların tamamına tanı anında kortikosteroid başlanmıştır. Bir hasta dışında diğer tüm hastalara kortikosteroid ile eş zamanlı olarak bir immün baskılayıcı tedavi başlanmıştır. Kliniğimizde birinci basamakta en sık tercih edilen immün baskılayıcı ilaçlar sırasıyla azatiyoprin (AZA) (n=11) ve siklofosfamid (CYC) (n=5). İkinci basamakta ise en sık rituksimab (RTX) (n=3) ve mikofenolat mofetil (MMF) (n=2) kullanılmıştır. Tedavinin birinci yılında hastaların akut faz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme tespit edilmiştir

(Tablo 2). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tedavi altında hastaların hemogloblin düzeylerinde artış, trombosit sayılarında ve serum kreatinin düzeylerinde gerileme tespit edilmişti. (Tablo 2). İki hastanın takibi kaybedilmiş ve geri kalan 15 hastanın ise dördünde relaps gelişmiştir.

Tablo 1. iRPF hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Yaş (Ortalama ± SS)	53,5±8,0
Cinsiyet (erkek) n, (%)	10 (58,8)
Başlangıç Semptomu	n (%)
Yan ağrısı	7 (41,2)
Karın ağrısı	4 (23,5)
Kilo kaybı	8 (47,0)
Halsizlik	4 (23,5)
Ateş	2 (11,8)
Pretibial ödem	3 (17,6)
Alt ekstremite kladikasyonu	2 (11,8)
Komorbiditeler	n (%)
Hipertansiyon	4 (23,5)
Astım	3 (17,6)
Koroner arter hastalığı	2 (11,8)
Derin ven trombozu	2 (11,8)
Tip 2 diabetes mellitus	1 (5,9)
İdiyopatik pulmoner fibrozis	1 (5,9)
Serebrovasküler olay	1 (5,9)
Hipotiroidi	1 (5,9)
Kullanılan görüntüleme yöntemi	n (%)
BT	14 (82,4)
MRG	3 (17,6)
Retroperitoneal kitlenin yerleşim yeri (n, %)	n (%)
Periaortik	12 (70,6)
Periaortik ve periüretal	5 (29,4)
Kullanılan ilaçlar	n (%)
Kortikosteroid	17 (100)
AZA	11(64,7)
CYC	5 (29,4)
RTX	3 (17,6)
MMF	2 (11,8)

iRPF: İdiyopatik retroperitoneal fibrozis, SS: Standart sapma, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, AZA: Azatiyoprin, CYC: Siklofosamid, RTX: Rituksimab, MMF: Mikofenolat mofetil

Tablo 2. iRPF hastalarının tedavi öncesi ve tedavinin birinci yılında laboratuvar değerleri

	Tanı	Kontrol	p
ESH (ortalama ± SS)	48,3±27,9	23,1±15,7	0,002
CRP (ortalama ± SS)	34,2±36,6	7,6±10,0	0,010
Hb (ortalama ± SS)	12,8±2,4	13,6±1,8	0,083
Lökosit (ortalama ± SS)	9494±3648	10548±3939	0,357
Trombosit (ortalama ± SS)	348,5±139,6	301,6±80,5	0,127
Kreatinin (ortalama ± SS)	1,21±1,29	0,86±0,24	0,290

iRPF: İdiyopatik retroperitoneal fibrozis, SS: Standart sapma

Tartışma

iRPF nadir görülen enflamatuvar bir hastalık olup retroperitonda fibroenflamatuvar doku birikimi ile karakterizedir. Bu çalışmada kliniğimizde takip edilen 17 iRPF hastası tanımlanmıştır. Hastaların ortalama tanı yaşları 53,5±8,0 yıl olup literatür ile uyumludur. Adnan ve ark.^[3] 13 RPF (4'ü iRPF olmak üzere) hastası ile yaptığı olgu serisinde ortalama tanı yaşı 64 yıl (49-77 yıl) iken; Mayo Klinik'ten 185 IPF hastasının bildirildiği çalışmada ortalama tanı yaşı 57,6±11,8 yıldır.^[5] Scheel ve ark.^[6] 48 hasta ile yaptığı çalışmada ise ortalama tanı yaşı 54,2 yıl olup bizim çalışmamızla benzerdir. Hastalarımızın çoğu literatür ile uyumlu olarak erkek cinsiyete aitti (n=10) ancak bizim çalışmamızda erkek/kadın oranı 1.4:1 olup bu oran literatürden daha düşüktür. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

En sık başvuru şikayeti bizim serimizde ağrı (%64,7) olup literatür ile uyumludur. Adnan ve ark.^[3] 13 RPF hastası ile yaptığı çalışmada da en sık başvuru şikayeti ağrı olup bel ağrısı %62 hastada, karın ağrısı yine %62 hastada tespit edilmiştir. Johns Hopkins Üniversitesi'nde 48 hasta ile yapılan çalışmada, ağrı yine en sık başvuru şikayetidir (%94).^[6] Bu çalışmada konstitüsyonel semptomlar %57,1 hastada mevcut iken Adnan ve ark.^[3] çalışmasında %76 hastada mevcuttur. Bizim serimizde ise konstitüsyonel semptomlar toplamda %82,2 hastada mevcuttu. Yeni gelişen alt ekstremite ödemi 3 hastada (%17,6) tespit edilmiştir, 2 hastada ise alt ekstremite kladikasyonu görülmüştür (%11,8). Mayo Klinik'in 185 iRPF hastası ile yaptığı çalışmada PTÖ 23 hastada (%13) ve alt ekstremite kladikasyonu sadece 3 hastada (%2) görülmüştür.^[5]

Akut faz reaktanları iRPF hastalarında genellikle yüksektir. Bizim çalışmamızda tanı anında ortalama ESH 48,3±27,9 mm/saat ve ortalama CRP ise 34,2±36,6 mg/L olarak bulunmuştur. Johns Hopkins RPF kliniğinin çalışmasında da benzer şekilde ortalama ESH 40,5 mm/saat (1-150); Mayo Klinik'in serisinde ise ortalama ESH 32,3 mm/saat ve CRP 20,7 mg/L olarak bulunmuş olup bizim değerlerimiz ile benzerdir.^[5,6] Vaglio ve ark.^[7] iRPFli hastaların çoğunda otoantikorların sıklıkla görüldüğünü belirtmişse de bizim çalışmamızda hiçbir hastada otoantikor pozitifliğine rastlanılmamıştır.

iRPF tanısı koymada BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri anahtar rol oynamaktadır. Tipik olarak bu görüntüleme yöntemleriyle abdominal aorta, iliak arterler ve sıklıkla üreteri çevreleyen yumuşak doku kitlesi görülür.^[1,8] Bizim kliniğimizde de en sık BT (n=14) ve MRG (n=3) tanı için kullanılmıştır. Görüntülemelerde en sık görülen retroperitoneal kitle yerleşim yerleri sırasıyla tek başına

periaortik (%70,6) ve periüretal ve periaortik birlikteliği (%29,4) yerleşimdir. Mayo Klinik'in 185 hasta ile yaptığı çalışmada ise en sık periaortik (%62) ve ikinci sırada periüretal ile periaortik birliktelik (%22) görülmektedir.^[5]

Hastalarımızın biri hariç hepsine tanı anında kortikosteroid tedavisi ile eş zamanlı olarak konvansiyonel immün baskılayıcı tedavi almıştır. Kliniğimizde birinci basamakta en sık tercih edilen konvansiyonel immün baskılayıcı ajan AZA'dır. Birinci basamakta CYC tedavisi alan iki hastanın takibi kaybedilmiştir ve geri kalan 15 hastanın 4'ünde tedavi yanıtı olmadığı nedeniyle tedavi değişikliğine gidilmiştir. İkinci basamakta ise RTX ve MMF tercih edilmiştir. Bir hastada AZA ile yan etki gelişmesi nedeniyle MMF tedavisine geçilmiştir. Adnan ve ark.^[3] 13 hastalık serisinde en sık kullanılan immün baskılayıcılar sırasıyla MMF, AZA ve RTX'dir. Mayo Klinik'te ise en sık tercih edilen ilaç tamoksifen (%65) olup tercih edilen immün baskılayıcılar ise sırasıyla metotreksat (%27), AZA (%5), CYC (%3) ve MMF'dir (%2).^[5] Tamoksifen, anti-östrojenik anti-fibrotik etkili bir ilaç olmasına rağmen bir çalışmada 8 aylık tamoksifen tedavisinin 8 aylık prednizon tedavisinden daha az etkili olduğu görülmüştür ve tamoksifenin etkinliği kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir.^[7,9] CYC etkili bir tedavi olmasına rağmen birinci basamakta önerilmemektedir.^[10,11] Dirençli olgularda ise RTX ve tokilizumab kullanılabilir. RTX'in hem IgG4 (+) hem de IgG4 (-) hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir.^[12,13]

On yedi hastalık olgu serimizde 10 hastada üreter basısına bağlı hidronefroz tespit edilmiş hidronefrozların yarısı tek taraflı geri kalan yarısı ise bilateraldir. iRPF'ye bağlı akut böbrek hasarı literatürde %42-95 arasında değişmektedir.^[1] Bizim serimizde ise beş hastada (%29,4) bilateral üreter basısına bağlı akut böbrek hasarı gelişmiştir. Bu oran literatür verilerinden daha azdır.

Ig-G4 ilişkili hastalık ilk kez 2003 yılında tanımlanan ve birden fazla organı etkileyebilen fibroenflamatuvar bir hastalıktır.^[14] Karakteristik histopatolojik bulgular ve/veya serum IgG4 yüksekliği ile seyretmektedir.^[15] Karakteristik histolojik bulguları; lenfosit ve IgG4 (+) plazma hücrelerinin infiltrasyonu, storiform fibrozis ve obliteratif flebittir.^[15] Zen ve ark.^[16] yaptığı çalışmada obliteratif flebitin IgG4 ilişkili RPF olgularında IgG4 ilişkili olmayan RPF olgularına göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir. IgG4 ilişkili hastalık tanısı için klinik, serolojik, histolojik ve radyolojik bulgular gerekmektedir.^[15] IgG4 ilişkili hastalığın daha iyi tanınması ile daha önce iRPF olarak tanı alan hastaların bir kısmının aslında IgG4 ilişkili hastalık olduğu görülmüştür. 2019 ACR/EULAR IgG4 ilişkili hastalık sınıflama kriterlerine göre RPF; infrarenal aorta veya iliak arterler etrafında dairesel veya anterolateral yumuşak doku varlığı olarak

tanımlanmıştır.^[14] Bizim çalışmamızda biyopsi yapılan yedi hastanın biyopsi materyali patolojik tarafından IgG4 ilişkili hastalık açısından incelenmiş ancak uyumlu bulunmamıştır. On yedi hastanın 14'ünde bakılan serum IgG4 seviyeleri de normal olarak bulunmuştur.

Sonuç

Sonuç olarak, iRPF çok nadir görülen, etiyojisi net bilinmeyen enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığa erken dönemde tanı koymak ve tedavisini başlamak özellikle geri dönüşsüz böbrek hasarı gelişmesini önlemek açısından önemlidir. Tedavide primer hedef fibroenflamatuvar reaksiyonun immün baskılayıcı ilaçlar aracılığıyla baskılanması olduğu için RPF yol açabilecek sekonder nedenlerin (malignite ve enfeksiyon gibi) dışlanması önemlidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için üniversiteden etik kurul onayı alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi kurallarına uyularak yapıldı. (İ2-126-20)

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Dizayn: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., Veri Toplama veya İşleme: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., Analiz veya Yorumlama: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., Literatür Arama: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., Yazan: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., T.M.T., G.K., A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzia C, Vaglio A. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: A diagnostic approach. *Le Revue de medecine interne* 2015;36:15-21.
2. Van Bommel EF, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse AL. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine* 2009;88:193-201.
3. Adnan S, Bouraoui A, Mehta S, Banerjee S, Jain S, Dasgupta B. Retroperitoneal fibrosis; a single-centre case experience with literature review. *Rheumatology Advances in Practice* 2018;0:1-8.
4. Fernando A, Pattison J, Horsfield C, et al. A lot of questions (and a few answers) in retroperitoneal fibrosis. *BJU Int* 2016;117:16-9.

5. Kermani T, Crownson C, Achenbach S, Luthra H. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment and outcomes. *Mayo Clin Proc* 2011;86:297-303.
6. Scheel PJ, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis The clinical, laboratory and radiographic presentation. *Medicine* 2009;88:202-7.
7. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1880-9.
8. Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis: evolving concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:803-17.
9. van Bommel EF, Hendriksz TR, Huiskes AW, Zeegers AG. Brief communication: tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis. *Ann Intern Med* 2006;144:101-6.
10. Binder M, Uhl M, Wiech T, Kollert F, Thiel J, Sass JO, et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:311-2.
11. Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F, Busa M, Noventa F, Bassi P, et al. Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med* 2004;116:194-7.
12. Vaglio A, Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, Pipitone N, Macchioni P, et al. Interleukin-6 as an inflammatory mediator and target of therapy in chronic periaortitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2469-75.
13. Maritati F, Corradi D, Versari A, Casali M, Urban ML, Buzio C, et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1262-4.
14. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Chai HK, DellaTorre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism Classification Criteria for IgG4 related disease. *Ann Rheum Dis* 2020;7-19.
15. Koo Bs, Koh YW, Kim YJ, Kim YG, Lee CK. Clinicopathologic characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis among patients initially diagnosed as having idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Modern Rheumatology* 2015;25:194-8.
16. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1833-9.

Renal yetersizlikle komplike olan ankilozan spondilit olgusunda sekukinumab deneyimi

Secukinumab experience in a case of ankylosing spondylitis complicated with renal failure

● Firdevs Ulutaş, ● Uğur Karasu, ● Serdar Kaymaz, ● Veli Çobankara

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Ankilozan spondilit (AS) enflamatuvar bel ağrısı, radyografik sakroilit bulguları, entesopati ve ekstra-artiküler bulgularla (uveit, psöriyazis, enflamatuvar bağırsak hastalığı) karakterize romatolojik hastalıktır. AS tedavisinde non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, TNF inhibitörleri ve anti-IL17 ajanlar kullanılmaktadır. Sekukinumab AS, psöriyatik artrit, psöriyazis tedavisinde kullanılabilen selektif anti-interlökin 17A Ig G1 kapa monoklonal antikordur. Böbrek yetersizliği olan hastalarda kullanımı ile örnekler psöriyazis olguları ile kısıtlıdır. Bu yazı ile tedavisini sekukinumab ile başarılı bir şekilde yönettiğimiz retroperitoneal fibrozisin eşlik ettiği, son dönem böbrek yetersizliği ile komplike olmuş AS olgusunu bildirdik. Hastanın bilgileri ve tetkik sonuçları hasta onay ve onamı alındıktan sonra paylaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, ankilozan spondilit, sekukinumab

Abstract

Ankylosing spondylitis is a rheumatologic disease characterized with inflammatory back pain, radiographic signs of sacroiliitis, enthesopathy and extra-articular findings (uveitis, psoriasis, inflammatory bowel disease). Non-steroidal anti-inflammatory drugs, TNF inhibitors and anti-IL17 agents are used in the treatment of ankylosing spondylitis. Secukinumab is a selective anti-interleukin 17A Ig G1 kappa monoclonal antibody, used in the treatment of ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis. In this paper, we report a case of ankylosing spondylitis complicated by end-stage renal failure, accompanied by retroperitoneal fibrosis, which successfully managed with secukinumab. The patient's information and results were shared after obtaining patient approval and consent.

Keywords: Chronic kidney disease, ankylosing spondylitis, secukinumab

Giriş

Ankilozan spondilit (AS), enflamatuvar bel ağrısı ve alt ekstremitelerde asimetrik sinovit ile seyredilen kronik romatolojik bir hastalıktır ve etiyopatogenezinde siklooksijenaz, tümör nekrosis faktör (TNF) alfa, interlökin (IL)-17A gibi proenflamatuvar sitokinlerin rolü gösterilmiştir.^[1] Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve TNF alfa inhibitörleri gibi IL-17A blokajının anti-enflamatuvar etkinliği çeşitli klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır.^[2] Sekukinumab, anti-TNF naif veya deneyimli AS hastalarının tedavisinde kendi sınıfı içinde etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş ilk ilaçtır.^[3] Maksimum serum konsantrasyonuna altı günde ulaşmakta, büyük çoğunluğu intrasellüler katabolizmaya uğramakta, biyoyararlanımı %79 olup, büyük moleküler yapısı nedeni ile

böbrekten de filtre edilmemektedir.^[4] Bugün anti-TNF'lere primer yanıtızlık veya anti-TNF'lerin kontrendike olduğu aktif AS hastalarında anti-IL17 tedaviler önerilmektedir.^[5]

Olgu

Elli yedi yaşında erkek hasta, bilinen hipertansiyon ve depresyonla takipliyken, 40 yaşlarında başlayan NSAİİ tedaviye yanıt veren, enflamatuvar özellikte bel ağrısı, entesit bulguları, aile öyküsü, HLA B27 pozitifliği ile 25 yıl önce romatoloji hekimlerince AS olarak takibe alınmış; salazopirin, etanersept, sertolizumab, adalimumab, infliksimab ve golimumab kullanmış. Aldığı ilk biyolojik ajan etanersept tedavisinin 6. ayında tüberküloz plörezi ile komplike olup 6 ay antitüberküloz tedavisi uygulanmış. Anti-TNF ajanlar sırasıyla yan etki ve yanıtızlık nedeni ile değiştirilmiş. Uzun

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Firdevs Ulutaş, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
Tel.: +90 530 094 46 32 E-posta: firdevsulutas1014@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8441-5219
Geliş Tarihi / Received: 16.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 30.12.2019

Atıf / Cite this article as: Ulutaş F, Karasu U, Kaymaz S, Çobankara V. Renal yetersizlikle komplike olan ankilozan spondilit olgusunda sekukinumab deneyimi. Ulus Romatol Derg 2020;12(1):27-29

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



dönem aktif hastalık nedeni ile NSAİİ, pulse steroid tedavi öyküsü olan hastada, 6 yıl önce günde 3,5 g proteinüri, glomerül filtrasyon hızında ani düşme saptanması üzerine böbrek biyopsisi yapılmış. Vaskülitik tutulum ve amiloidoz açısından ek organ tutulumu olmaması, biyopsi bulgularının kronik interstisyel nefrit, evre 1-2 membranöz glomerulonefrit olarak sonuçlanması üzerine evre 2 kronik böbrek yetersizliği olarak takibe alınmış. 1,5 yıl önce yan ağrısı ve bacaklarda şişme nedeni ile yapılan görüntülemelerde bilateral grade 3 pelvikalisiyel sistem dilatasyonu, iki taraflı üreter basısı yapan, aortayı çepeçevre saran retroperitoneal yumuşak doku izlenmiş (Şekil 1) ve retroperitoneal fibrosis (RPF) tanısıyla bilateral double J katateri takılarak takibe alınmış. Girişimsel tedavi sonrasında sık tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ile komplike olup dirençli üremeler nedeni ile aralıklı hastane yatışı ve antibiyotik kullanımı devam etmiş. Son bir yıldır bel ağrısı ve sabah tutukluğunun artması, akut faz reaktanlarında yükseklik olması nedeniyle tarafımıza yönlendirilmiş. İlk değerlendirmemizde son 8 aydır geçici kateterden haftada üç gün hemodiyaliz almaktaydı. Fizik muayenede bel ve kalça eklem hareketlerinde kısıtlılık, sol ayak bileği artriti ve sol aşil entesiti saptandı, görüntülemelerinde sakroiliak eklemlerde bilateral grade 3 değişiklikler mevcuttu (Şekil 2). Tetkiklerinde C-reaktif protein (CRP); 2,9 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH); 73 mm/saat ölçüldü, aktif enfeksiyon bulgusu yoktu. Yüksek klinik hastalık aktivitesi olan ve aktif muayene bulguları olan hastaya sekukinumab tedavisi başlandı. Tedavinin 3. ayında CRP; 1 ESH: 44 mm/saat olarak saptandı. BASDAİ skorunda 4 birim gerileme izlendi (6,5-2,5). Hasta klinik açıdan rahatlamış olarak izlendi. Hasta tarafından yan etki bildirilmedi ve ilacın iyi tolere edildiği gözlemlendi.



Şekil 1. Abdomen Bilgisayarlı Tomografi; infrarenal düzeyde, aorta ve bilateral üreterleri saran yumuşak doku görülmektedir, aorta lümeni seçilmemekte, bilateral DJ kataterleri izlenmektedir, beyaz ok; aort lümeni

Tartışma

AS, aksiyal iskelette enflamasyon ve yeni kemik oluşumu ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır.^[1] Tedavide hedef; semptomları kontrol altına almak, erken dönemden itibaren fonksiyonellik ve postürü korumak, hastalık ilişkili komplikasyonları azaltmaktır. Konvansiyonel NSAİİ, tedavide ilk seçenek olup tedaviye dirençli olgularda TNF inhibitörleri kullanılmaktadır. IL-17, T helper 17 hücrelerinden salınan proenflamatuvar sitokindir. IL-17 blokajının enflamatuvar süreci geri çevirdiği, epidermal hiperproliferasyon ve T hücre enflamasyonunu baskıladığı çalışmalarda gösterilmiştir.^[2,3] Anti-TNF deneyimli AS tanılı olgumuzda sekukinumab ile belirgin klinik ve akut faz yanıtı gözlenmiştir.

AS hastalarında renal yetersizlik; kullanılan ilaçlar, eştanı durumlar, IgA nefropatisi ve glomerulonefritler, sekonder amiloidoz, RPF gibi sekonder nedenlere bağlı gelişebilmekte ve hastanın kliniğini ve prognozunu kötüleştirebilmektedir. Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %86'sının düzenli NSAİİ tedavi almaya devam ettikleri görülmüştür.^[6] Wenling Ye ve ark.^[7] yaptıkları çalışmada, erkek cinsiyet, uzun hastalık süresi, eşlik eden hipertansiyon, metabolik sendrom ve hiperüriseminin AS hastalarında kronik böbrek yetersizliği gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Sunduğumuz olgu, uzun hastalık süresi ve aktif hastalık nedeni ile yoğun NSAİİ kullanımına bağlı kronik interstisyel nefrit ile komplike olmuş, postrenal hadiselerin eklenmesiyle son dönem böbrek yetersizliği geliştirmiş ve diyaliz bağımlı olmuştur. Çalışmayla uyumlu olarak hastamızda eşlik eden hipertansiyon ve uzun hastalık süresinin renal yetersizliğe etkisi olduğunu düşündürmektedir.



Şekil 2. Pelvis grafisinde iki taraflı grade 3 değişiklikler ve parsiyel ankiloz saptandı

Literatürde AS ve böbrek yetersizliği olan sekukinumab tedavisi alan olgu örneğine rastlanmamıştır. Ancak psöriyazis hastalarında eşlik eden metabolik bozukluklara rağmen sekukinumab etkin ve güvenilir bir şekilde kullanılabilir. Babino G ve ark.^[8] sekukinumab tedavisini 66 yaşında, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, hipertiroidisi olan psöriyazis olgusunda 48 hafta boyunca, majör organ fonksiyonlarını kötüleştirmeden etkin bir şekilde kullandıklarını bildirmişlerdir. Shibata ve ark.^[9] sunduğu şiddetli eritrodermik psöriyazis olgusunda diyaliz sonrası lokal steroid tedavisi kesilmiş, 2 yıl boyunca etkin bir şekilde sekukinumab ile tedavi edilmiş ve yan etki bildirilmemiştir.

RPF ilk olarak 1905'te ürologlar tarafından olgu serilerinde tanımlanmış klinik bir antitedir. %70 olgu idiyopatik olmasına rağmen maligniteler, ilaçlar, travma, enfeksiyonlar, sistemik enflamatuvar hastalıklar gibi sekonder nedenlere bağlı da oluşabilmektedir.^[10] Literatürde spondiloartropatilerle RPF birlikteliğini gösteren bir dizi olgu örnekleri mevcuttur. Olgular incelendiğinde, spondiloartropatiler içinde AS ile daha sık birlikteliği, erkek baskınlığı, AS kliniğinden önce ortaya çıkışı, HLA B27 pozitifliği ile ilişkisi, ortak klinik ve laboratuvar özelliklerle başlamaları, eşlik eden aortit varlığı vurgulanmıştır.^[10] Spondiloartropatlere ekstra-artiküler fibrotik süreçlerin eşlik ettiği bilinmektedir. AS hastalarının %5'inde eşlik eden aort yetersizliğinin patogenezinde vasa vasorumlardaki enflamasyon ve fibrozis rol oynamaktadır ve bu hastalarda eşlik eden aortitin RPF başlatabileceği öne sürülmüştür.^[11] Olgumuzda kalp kapak patolojisi izlenmedi, RPF gelişimi için literatürle uyumlu olarak erkek olması, HLA B27 pozitifliği katkıda bulunmuş olabilir.

İlaç güvenilirliği açısından çok sayıda olgu deneyimine, karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak bu olgu ile öncesinde çok sayıda biyolojik tedavi; primer veya sekonder yanıtızsızlık nedeni ile bırakılmış, son dönem böbrek yetersizliği gelişmiş AS hastamızın tedavisinde sekukinumabın etkinliğini ve güvenilirliğini belirttik. Literatürde sekukinumabın renal yetersizlikteki kullanımının, eşanıları olan psöriyazis olgularıyla sınırlı olduğunu gördük. AS ve eşlik eden renal yetersizlik olgularında da güvenle kullanılabilirliğini vurgulamak istedik.

Etik

Hasta Onayı: Hastanın bilgileri ve tetkik sonuçları hasta onay ve onamı alındıktan sonra paylaşılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.U., U.K., S.K., V.Ç.,
Konsept: F.U., U.K., S.K., V.Ç., Dizayn: F.U., U.K., S.K.,
V.Ç., Veri Toplama veya İşleme: F.U., U.K., S.K., V.Ç.,
Analiz veya Yorumlama: F.U., U.K., S.K., V.Ç., Literatür
Arama: F.U., U.K., S.K., V.Ç., Yazan: F.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

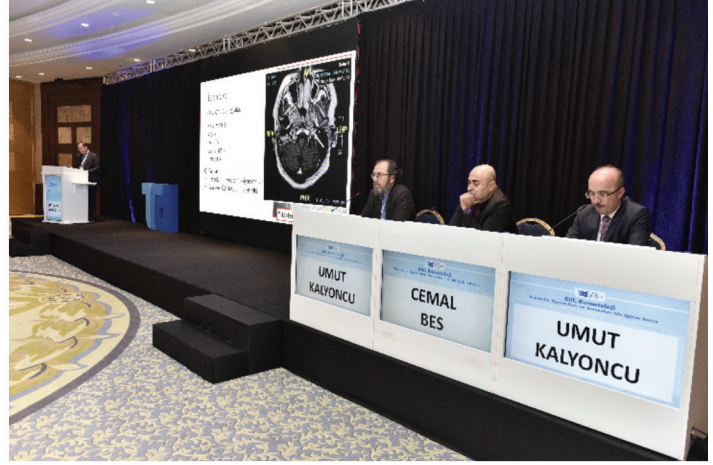
1. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *New England Journal of Medicine* 2016;374:2563-74.
2. Hueber W, Patel D, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Science Translational Medicine* 2010;2:52-3.
3. Torgutalp M, Poddubny D. IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives. *Expert Opinion Biological Therapy* 2019;19:631-41.
4. Assessment report EMA(CHMP Cosentyx (secukinumab). *European Medicines Agency* 2015.
5. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatology* 2019;71:1599-613.
6. Abd El Hafezz S, Hegazy R, Naga Y, Wahdan I, Sallam S, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients; an epidemiological study. *J Egypt Public Health Association* 2019;94:8-9.
7. Wenling Ye, Jing Zhuang, Yang Yu, Hang Li, Xiaomei Leng, Jun Qian, et al. Gender and chronic kidney disease in ankylosing spondylitis: single-centre retrospectively study. *BMC Nephrology* 2019;20:457.
8. Babino G, Fulgione E, Giorgio CM, Agozzino M, Alfano R, Argenziano G. Efficacy and safety of secukinumab in a psoriatic patient affected by comorbid metabolic disorders. *Dermatological Therapy* 2019;32:128-30.
9. Shibata T, Muto J, Takama H, Yanagishita T, Ito T, Watanabe D. Case of psoriatic erythroderma induced by the discontinuation of the chronic use of topical steroid after dialysis initiation and successfully treated with secukinumab. *Journal of Dermatology* 2019;46:119-20.
10. Afeltra A, Vespasiani U, Rabitti C, Amoroso A, Caricato M, Vadacca M, et al. Retroperitoneal Fibrosis and Ankylosing Spondylitis; Which Links? *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2005;35:43-8.
11. Solomon SD, Maurer KH. The association of retroperitoneal fibrosis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1985;12:818-19.

2019 YILINDAN HABERLER

2019 yılının ilk etkinliği;

“Romatoloji Uzmanlık Öğrencileri ve Uzmanları için Eğitim Kursu”

Prof. Dr. Umut Kalyoncu, Prof. Dr. Timuçin Kaşifoğlu ve Doç. Dr. Cemal Bes başkanlığında 11-13 Ocak 2019 tarihleri arasında Antalya’da düzenlendi. Kursa 45 konuşmacı ve 114 katılımcı katkıda bulundu.



Kurs sırasında düzenlenen slayt yarışması ve bilgi yarışmasında ödüle layık görülen hekimler;

Dr. Mustafa Erdoğan,

Dr. Sadettin Uslu,

Dr. İsmail Uçar,

Dr. Erdal Bodakçı,

Dr. Ertuğrul Çağrı Bölek,

Dr. Pınar Bora Karslı.

Kursa destekleri nedeniyle endüstri sponsorlarımıza ve sempozyum organizasyonunu başarıyla gerçekleştiren D-Event firmasına teşekkürlerimizi sunarız.

2019 yılının son etkinliği;

16-20 Ekim 2019 tarihleri arasında Antalya’da düzenlenen “20. Ulusal Romatoloji Kongresi” Prof. Dr. Haner Direskeneli başkanlığında 900 katılımcıyla başarıyla tamamlandı.



Kongrede sunulan 316 bildiri Ulusal Romatoloji Dergisi’nde yayınlanmıştır.

<http://www.raeddergisi.org/archives/archive-detail?vid=9342>

Kongreye katılan erişkin-çocuk romatoloğu ve yan dal eğitimi almakta olan meslektaşlarımıza, İç Hastalıkları, FTR ve diğer branşlardan uzman ve asistanlara, romatoloji hemşirelerine, verdikleri destekler için ilaç endüstrisine ve başarılı organizasyonu için D-Event firmasına teşekkürlerimizi sunarız.

20. Ulusal Romatoloji Kongresi'nde aşağıda sıralanan çalışmalar - TRD Bildiri Ödülünü- almaya hak kazandı.

BİRİNCİLİK ÖDÜLÜ

Romatoid artrit ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığında mortaliteyi öngören faktörler nelerdir?

Mustafa Ekici¹, Alper Sarı², Emre Bilgin², Yusuf Baytar³, Gamze Durhan³, Ertuğrul Çağrı Bölek², Bayram Farisoğulları², Berkan Armağan², Levent Kılıç², Ömer Karadağ², İhsan Ertenli², Sedat Kiraz², Şule Bilgen², Macit Arıyürek³, Umur Kalyoncu²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

İKİNCİLİK ÖDÜLÜ

Sistemik Lupus Eritematozus'da gebelik, hastalık aktivitesi ve olumsuz gebelik sonuçlarının ilişkisi

Çiğdem Çetin¹, Tuğba Saraç Sivriköz², Müge Ateş Tıkız², Sibel Zaralı¹, Sarvan Aghamuradov¹, Yasemin Yalçinkaya¹, Ahmet Gül¹, Lale Öcal¹, Murat İnanç¹, İbrahim Kalelioğlu², Bahar Artım Esen¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÜÇÜNCÜLÜK ÖDÜLÜ

Behçet hastalığında intestinal mikrobiyota kompozisyonu ve sağlıklı kontrole karşılaştırılması (Rheuma-BIOTA Çalışması)

Nazife Şule Yaşar Bilge¹, Vicente Pérez Brocal², Timuçin Kaşifoğlu¹, Uğur Bilge³, Nilgün Kaşifoğlu⁴, Andrés Moya⁵, Ener Çağrı Dinleyici⁶

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

²Department of Genomics and Health, Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research of Valencia Region (FISABIO-Public Health), Valencia, İspanya; CIBER in Epidemiology and Public Health (CIBEResp), Madrid, İspanya

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁴Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

⁵Department of Genomics and Health, Foundation for the Promotion of Health and Biomedical Research of Valencia Region (FISABIO-Public Health), Valencia, İspanya; CIBER in Epidemiology and Public Health (CIBEResp), Madrid, İspanya; Institute for Integrative Systems Biology, The University of Valencia and The Spanish National Research Council (CSIC-UVEG), Valencia, İspanya

⁶Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

PEDİATRİK ROMATOLOJİ BİLDİRİ ÖDÜLÜ

Türkiye'de juvenil idiyopatik artrit alt gruplarının dağılımı ile birlikte üveit sıklığı: Çok merkezli retrospektif JUPITER çalışması

Sezgin Sahin, Ceyhan Açı, Hafize Emine Sönmez, Fatma Zehra Kılıç, Erdal Sağ, Hatice Adıgüzel Dündar, Amra Adrovic, Selcan Demir, Kenan Barut, Yelda Bilginer, Betül Sözeri, Erbil Ünsal, Seza Özen, Özgür Kasapçopur

XXI. ULUSAL ROMATOLOJİ KONGRESİ
14 - 18 Ekim 2020
Fiyatı: 0 TL

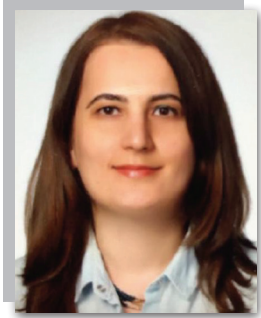
“21. Ulusal Romatoloji Kongresi”
14-18 Ekim 2020
tarifleri arasında
Prof. Dr. Fatoş Önen başkanlığında
Antalya’da
düzenlenecektir.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi ve üyemiz Prof. Dr. Eren Erken 1 Ekim 2019 tarihinde emekli olmuştur.

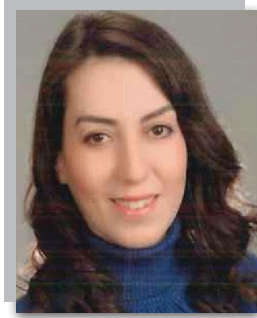
Hocamıza emeklilik yaşamında sağlık ve mutluluk dileriz.



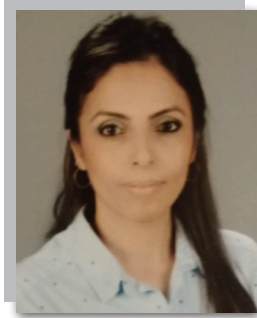
2019 yılında Profesörlük ve Doçentlik unvanı alan üyelerimizi tebrik eder, akademik yaşamlarında başarılar dileriz.



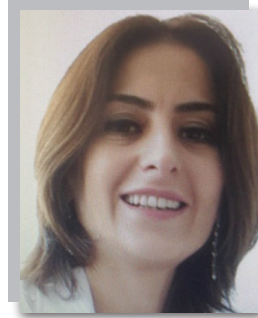
Prof. Dr.
Şükran Erten



Prof. Dr.
Neslihan Yılmaz



Prof. Dr.
Döndü Üsküdar
Cansu



Doç. Dr.
Songül Çildağ



Doç. Dr.
Rıdvan Mercan

2019 yılında uzmanlık unvanı alan üyelerimiz;

Dr. Alper Sarı

Dr. Alper Yıldırım

Dr. Aysun Aksoy

Dr. Berkan Armağan

Dr. Burcu Yağız

Dr. Elif Dinçes

Dr. Emre Tekgöz

Dr. Erdal Bodakçı

Dr. Esra Dilşat İmrak

Dr. Esra Kayacan

Dr. Hasan Göğebakan

Dr. İsmail Uçar

Dr. Mehmet Emin Derin

Dr. Mehmet Nedim Taş

Dr. Mehmet Şakir Altuner

Dr. Menice Güler Şen

Dr. Mete Kara

Dr. Muhammet Limon

Dr. Müçteba Enes Yayla

Dr. Önay Gerçik

Dr. Reyhan Köse

Dr. Sadettin Uslu

Dr. Seda Çolak Yürümez

Dr. Sema Kaymaz

Dr. Sezin Turana

Dr. Suade Özlem Badak

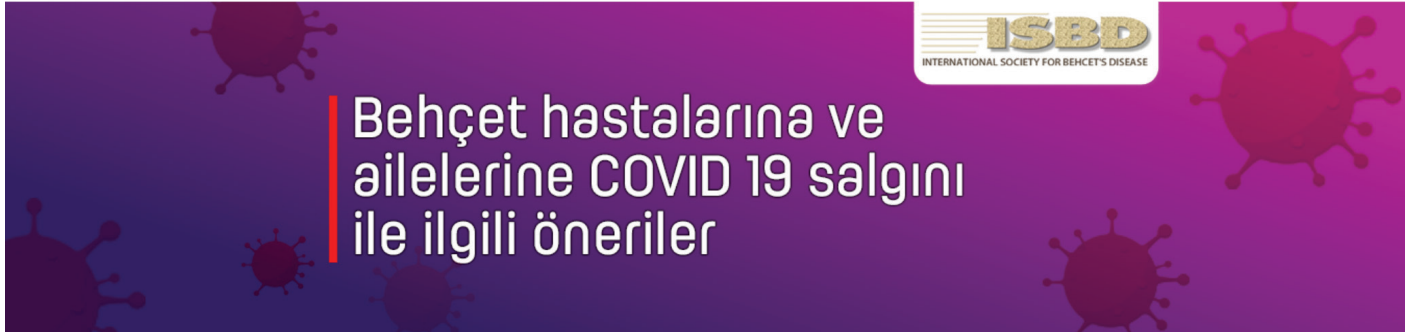
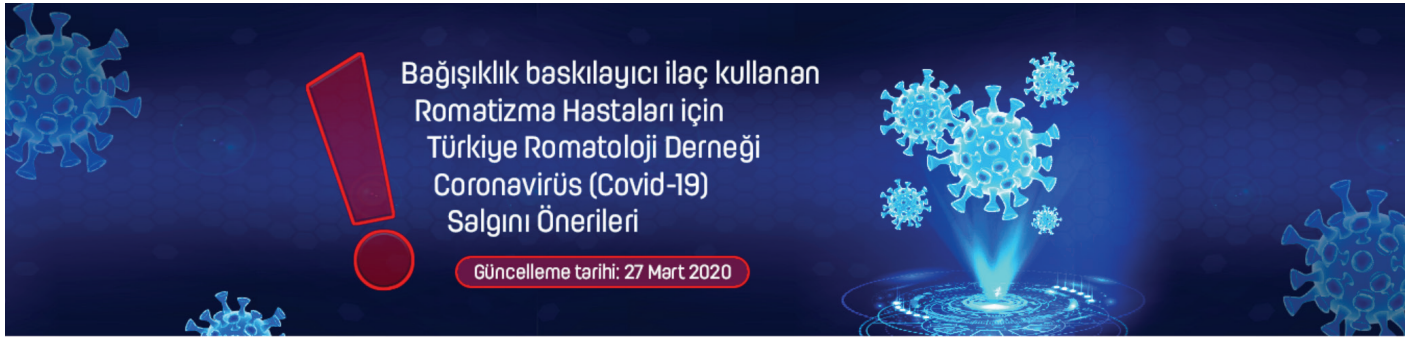
Dr. Zeynel Abidin Akar

GÜNCEL HABERLER

Çin Halk Cumhuriyeti'nde ortaya çıkan ve çeşitli ülkelerden bildirim yapılan yeni bir alt tipe bağlı Covid-19 (Coronavirüs) küresel salgını tüm dünya için olduğu gibi ülkemiz için de halk sağlığı tehdidi oluşturmakta ve derneğimiz tarafından da yakından takip edilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 11 Mart 2020 tarihinden bu yana pandemi olarak kabul edilen, Covid-19 (Koronavirüs) salgını bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar alan romatizma hastalarımızda özel kaygı yaratmıştır.

Derneğimiz bu çerçevede diğer bilimsel kuruluşların [Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR), Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) ve İngiliz Romatoloji Derneği'nin (BSR)] görüşlerini de dikkate alarak sık sorulan sorular hakkında derneğimizin görüşlerini içeren "Bağışıklık Baskılayıcı İlaç Kullanan Romatizma Hastaları için Türkiye Romatoloji Derneği Coronavirüs (Covid-19) Salgını Önerileri" ve International Society for Behcet's Disease'in hazırladığı ve derneğimiz tarafından Türkiye'ye çevrilmiş "Behçet Hastalarına COVID 19 salgını ile ilgili önerileri" dernek web sayfamızda yayınlanmış (<http://www.romatoloji.org/>) ve dernek sosyal medya hesapları üzerinden de hastalarımıza duyurulmuştur.



Derneğimiz, ülkemiz genelinde romatoloji hastalarında COVID-19 enfeksiyonu sıklığı ve seyri hakkında bilgi edinebilmek için TRD_COVID-19 Veritabanı çalışması başlatmıştır.

Proje yürütücüleri aşağıda sıralanmıştır:

Prof. Servet Akar (Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Doç. Cemal Bes (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

Prof. Gülen Hatemi (İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi)

Prof. Umut Kalyoncu (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Prof. Süleyman Koca (Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi)

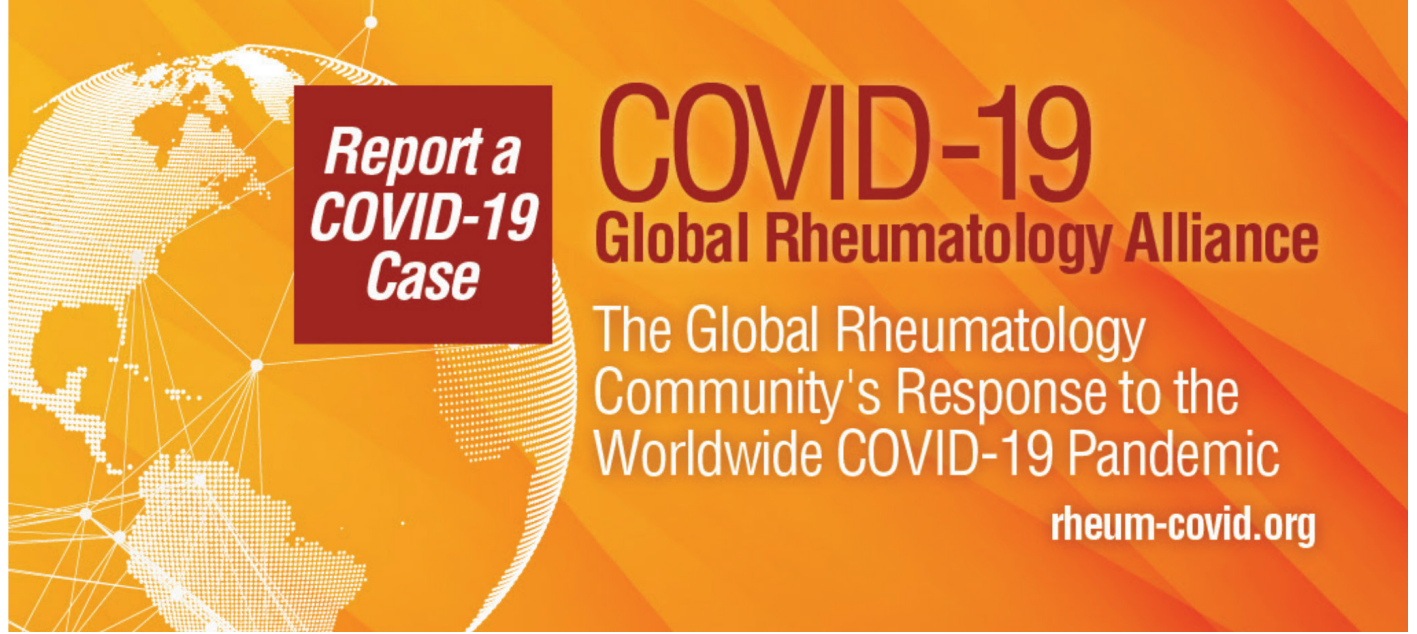
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı uzmanlık öğrencisi Dr. Hakan Babaoğlu'nun hazırladığı ve hem veri girişini hem anında sonuçları görmeyi sağlayan online veritabanı, hasta bildirimini kısa sürede ve kolayca yapılmasını sağlamaktadır.



COVID-19'a yakalanmış romatoloji hastalarınızı TRD web sitesinde bulunan linki kullanarak kaydedebilirsiniz. <http://www.romatoloji.org/>

Ayrıca COVID-19 enfeksiyonuna yakalanmış romatoloji hastalarını global düzeyde kaydedip veri üretmeyi amaçlayan “Global COVID-19 Romatoloji Birliği” isimli bir kayıt kütüğü oluşturulmuştur. TRD, bu kayıt kütüğünü de destekleyen kuruluşlardan bir tanesidir.

<https://rheum-covid.org>



**Report a
COVID-19
Case**

COVID-19

Global Rheumatology Alliance

The Global Rheumatology
Community's Response to the
Worldwide COVID-19 Pandemic

rheum-covid.org

COVID-19 salgını nedeniyle, bu dönemde hekimlerine ulaşamayan yada kronik hastalığı nedeniyle hastaneye gitme imkanı olmayan hastaları bilgilendirmek ve sorularını yanıtlamak üzere Derneğimizin RomatizmaTV Youtube kanalı ve TRD Youtube kanalı üzerinden de Nisan ayı içerisinde web tabanlı hasta bilgilendirme toplantıları düzenlenmiştir.



ROMATİZMA HASTALARI İÇİN Covid-19 Özel

KONUŞMACILAR
Doç. Dr. Cemal Bes
Prof. Dr. Timuçin Kaşifoğlu
Prof. Dr. Umut Kalyoncu

TARİH VE SAAT
3 Nisan 2020, Cuma | 18:45-19:45

YER
youtube.com/c/RomatizmaTVorg

Romatoloji Uzmanları cevaplıyor.

CANLI YAYIN

RomatizmaTV

Derneğimizin Youtube kanalı üzerinden de Nisan ayı içerisinde hastalara yönelik web tabanlı bilgilendirme toplantıları düzenlenmiştir.

Behçet ve FMF hastaları için COVID-19 Salgını Önerileri

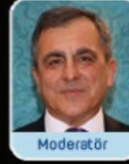
15 Nisan 2020, Çarşamba Saat: 18:00



CANLI YAYIN

Türkiye Romatoloji Derneği

<https://www.youtube.com/channel/UCz35-gWIZco12ggVKun1WIA>



Moderatör

Prof. Dr. Vedat Hamuryudan
TRD YK Başkanı



Konuşmacı

Prof. Dr. Gülen Hatemi
İÜC - Cerrahpaşa Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. Serdal Uğurlu
İÜC - Cerrahpaşa Tıp Fak.



Sorularınız için: trdsoru@gmail.com

Bağışıklık baskılayıcı ilaç kullananlar için COVID-19 Salgını önerileri

21 Nisan 2020, Salı Saat: 18:00



CANLI YAYIN

Türkiye Romatoloji Derneği

<https://www.youtube.com/channel/UCz35-gWIZco12ggVKun1WIA>



Moderatör

Prof. Dr. Haner Direskeneli
Marmara Ünl. Tıp Fak.
TRD YK Üyesi



Konuşmacı

Prof. Dr. İhsan Ertenli
Hacettepe Ünl. Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. İzzet Fresko
İÜC - Cerrahpaşa Tıp Fak.



Sorularınız için: trdsoru@gmail.com

SLE ve Skleroderma Hastaları için COVID-19 Salgını Önerileri

28 Nisan 2020, Salı Saat: 18:00



CANLI YAYIN

Türkiye Romatoloji Derneği

<https://www.youtube.com/channel/UCz35-gWIZco12ggVKun1WIA>



Moderatör

Prof. Dr. Murat İnanç
İÜ. İstanbul Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. Emire Seyahi
İÜC - Cerrahpaşa Tıp Fak.



Konuşmacı

Doç. Dr. Ali Akdoğan
Hacettepe Ünl. Tıp Fak.



Sorularınız için: trdsoru@gmail.com

Mayıs ayı içerisinde yapılacak olan diğer Hasta Bilgilendirme Toplantıları;

Romatoid Artrit hastaları için COVID-19 Salgını önerileri

**TÜRKİYE
ROMATOLOJİ
DERNEĞİ**

8 Mayıs 2020, Cuma
Saat: 18:00



Moderatör

Prof. Dr. Ahmet Gül
İÜ İstanbul Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. Nevsun İnanç
Marmara Üni. Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. Gökhan Keser
Ege Üni. Tıp Fak.

CANLI YAYIN

Türkiye Romatoloji Derneği

Ankilozan Spondilit hastaları için COVID-19 Salgını önerileri

**TÜRKİYE
ROMATOLOJİ
DERNEĞİ**

12 Mayıs 2020, Salı
Saat: 18:00



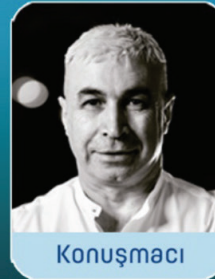
Moderatör

Prof. Dr. Sedat Kıraz
Hacettepe Üni. Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. Servet Akar
Katip Çelebi Üni. Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. Süleyman Özbek
Çukurova Üni. Tıp Fak.

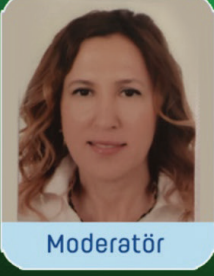
CANLI YAYIN

Türkiye Romatoloji Derneği

Sedef romatizması hastaları için COVID-19 Salgını önerileri



14 Mayıs 2020, Perşembe
Saat: 18:00



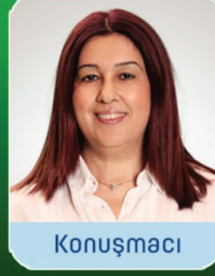
Moderatör

Prof. Dr. Melike Melikođlu
İÜC - Cerrahpaşea Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. Umut Kalyoncu
Hacettepe Üni. Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. Fatoş Önen
Dokuz Eylül Üni. Tıp Fak.

CANLI YAYIN

Türkiye Romatoloji Derneği

Çocukluk çağı romatolojik hastalıkları için COVID-19 Salgını önerileri



18 Mayıs 2020, Pazartesi
Saat: 18:00



Moderatör

Prof. Dr. Özgür Kasapçopur
İÜC - Cerrahpaşea Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. Seza Özen
Hacettepe Üni. Tıp Fak.



Konuşmacı

Prof. Dr. Erbil Ünsel
Dokuz Eylül Üni. Tıp Fak.

CANLI YAYIN

Türkiye Romatoloji Derneği

Sağlık çalışanlarına yönelik ilk canlı yayın;

16 Nisan 2020 tarihinde Dr. Ahmet Gül, Dr. İhsan Ertenli ve Dr. Orhan Küçükşahin'in konuşmacı olduğu **"COVID-19 tedavisinde biyolojik ajanlar ve diğer immün yaklaşımlar"** konulu toplantı Dr. Haner Direskeneli Moderatörlüğünde romatoloji vistreamtv kanalından yapılmıştır.

COVID-19 tedavisinde biyolojik ajanlar ve diğer immün yaklaşımlar
16 Nisan 2020, Perşembe
Saat: 20:00

TÜRKİYE ROMATOLOJİ DERNEĞİ
CANLI YAYIN

Moderatör
Prof. Dr. Haner Direskeneli
Marmara Ünl. Tıp Fak.
TRD Yık.Üyesi

Konuşmacı
Prof. Dr. Ahmet Gül
İ.Ü. İstanbul Tıp Fak.

Konuşmacı
Prof. Dr. İhsan Ertenli
Hacettepe Ünl. Tıp Fak.

Konuşmacı
Doç. Dr. Orhan Küçükşahin
Ankara Atatürk Eđt. ve Arş. Hastanesi

Sağlık Çalışanlarına Yönelik Şifreli Yayın **Sorularınız için: trdsoru@gmail.com**

Türkiye Romatoloji Derneği olarak hastalarımıza yönelik canlı yayınları derneğimizin Youtube kanalı üzerinden, Sağlık çalışanlarına yönelik şifreli canlı yayınları romatolojiTV kanalından yapmaya devam edeceğiz.

Ulusal
ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology