

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: 2 • Ağustos / August 2020

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



S. Özbek, 2018

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

R. Haner Direskeneli

Editör / Editor

R. 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

Umut 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 İnanc

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

R. 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 Bıçakçığıl, İstanbul, Türkiye

Doruk Erkan, New York, ABD

Berna Göker, Ankara, Türkiye

Murat İnanc, 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
Rabia Palazoğlu

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 Yayıncı 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: Ağustos 2020/August 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 **Europub** ve **J-Gate** veritabanında İndekslenmektedir.

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 paylaşım sunmayı ve böylece romatoloji biliminin gelişmesine akademik katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Dergide makale yükleme, işlem veya yayınlama 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 verilmektedir.

Telif Hakları

Telif Hakkı © Türkiye Romatoloji Derneği (TRD). Ulusal Romatoloji Dergisinde yayımlanan yazılar ve bütünlük 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 dağıtım 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 **Europub** and **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 yayın 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 kuruldaki 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 araştırma verilerinin 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 kullanılış 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 kullanılış 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)

Orijinal Araştırma / Original Article

- 30 Hastalığı kontrol altında olan ailevi Akdeniz ateşi hastalarında düşük doz kolşisin kullanımı**
Low dose colchicine use in familial Mediterranean fever patients whose disease is under control
Sogol Sadri, Emine Aşçı, Gamze Ergün, Ozan Cemal İcaçan, Selda Çelik, Cemal Bes, Nilüfer Alpay Kanitez; İstanbul, Türkiye
- 35 Dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan sistemik sklerozis hastalarında tedavide kalım süresi ve yan etki profilinin değerlendirilmesi: gerçek yaşam deneyimi**
Evaluation of the follow-up and drug-related side effects of bosentan treatment for the treatment of systemic sclerosis related digital ulcer: a real life experience
Mert Öztaş, Hamit Özgül, Serdal Uğurlu; İstanbul, Türkiye
- 39 Diz ve kalça protezi uygulanan romatoid artrit hastalarının değerlendirilmesi: HURBİO biyolojik kayıt kütüğü**
The evaluation of rheumatoid arthritis patients with knee and hip prosthesis: HURBIO biological registry
Berkan Armağan, Efe Cem Erdat, Abdülsamet Erden, Alper Sarı, Umut Kalyoncu, Sedat Kiraz, İhsan Ertenli, Levent Kılıç; Ankara, Türkiye
- 45 Romatoid artrit hastalarında serum gebelikle ilişkili plazma protein-A düzeylerinin incelenmesi**
Evaluation of serum pregnancy associated plasma protein-A levels in patients with rheumatoid arthritis
Murat Torgutalp, Özlem Ceylan Doğan, Mücteba Enes Yayla, Didem Şahin Eroğlu, Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Serdar Sezer, Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, Tahsin Murat Turgay, Gülay Kınıklı, Aşkın Ateş; Ankara, Türkiye
- 51 Hastaların romatoloji poliklinik randevularına gelmeme sıklığı ve nedenleri**
The frequency and reasons of non-attendance of patients to their appointments at a rheumatology outpatient clinic
Seda Çolak, Emre Tekgöz, Muhammet Çınar, Sedat Yılmaz; Ankara, Türkiye

Derleme / Review

- 57 Romatoid artrit hastalarında mortalite**
Mortality in rheumatoid arthritis patients
Gizem Ayan, Vedat Hamuryudan; Ottawa, Kanada, İstanbul, Türkiye

Hastalığı kontrol altında olan ailevi Akdeniz ateşi hastalarında düşük doz kolşisin kullanımı

Low dose colchicine use in familial Mediterranean fever patients whose disease is under control

● Sogol Sadri¹, ● Emine Aşçı¹, ● Gamze Ergün¹, ● Ozan Cemal İcaçan¹, ● Selda Çelik¹, ● Cemal Bes¹,
● Nilüfer Alpay Kanitez²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastalığında tedavisinde önerilen kolşisin başlangıç dozu yetişkinlerde 1-1,5 mg/gündür. Bu çalışmanın amacı kolşisin dozlarını azaltan hafif ya da hastalığı kontrol altında olan AAA hastalarının belirlenmesidir.

Yöntem: Kliniğimize başvuran AAA hastalarında hastalık şiddetini belirlemek için 'international severity scoring system for familial Mediterranean fever' (ISSF) puanı hesaplandı. ISSF skoru ≤ 2 olan hastalar, düşük doz (ortalama günlük kolşisin dozu $< 1,5$ mg) ve standart doz ($\geq 1,5$ mg/gün) kolşisin tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya 76'sı kadın (%67) ve 38'i erkek (%33) toplam 114 AAA hastası dahil edildi. Hastaların 58 (%51) tanesinin almakta olduğu ortalama kolşisin dozunun düşük doz ($< 1,5$ mg/gün) olduğu belirlendi. Düşük doz kolşisin grubunda subklinik enflamasyonu olan hasta oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti (sırasıyla %34 ve %16, $p=0,031$).

Sonuç: Gerçek hayatta önemli oranda AAA hastası, aldıkları kolşisin dozunu azaltmaktadır. Kolşisin dozunu azaltan grupta subklinik enflamasyon oranı daha yüksektir. Amiloidoz riski bakımından uzun dönem takip sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ailevi Akdeniz ateşi, düşük doz kolşisin, subklinik enflamasyon

Abstract

Objective: The initial dose of colchicine recommended for the treatment of familial Mediterranean fever (FMF) is 1-1.5 mg/day in adults. The aim of this study is to identify FMF patients with mild or controlled disease, who can reduce colchicine doses.

Methods: International severity scoring system score (ISSF) for FMF was calculated to determine the severity of disease in FMF patients admitted to our clinic. FMF patients, those have an ISSF score ≤ 2 , were divided into two groups regarding to their average daily colchicine dose as low dose group (< 1.5 mg per/day) and standart dose group (≥ 1.5 mg per/day).

Results: A total of 114 FMF patients [76 (67%) female and 38 (33%) male] were included in this study. It was determined that the average colchicine dose of 58 (51%) patients was low dose (< 1.5 mg/d). The proportion of patients with subclinical inflammation in the low-dose colchicine group was statistically significantly higher than the standard dose colchicine group (34% and 16% respectively, $p=0.031$).

Conclusion: In real life, a significant number of AAA patients reduce the dose of colchicine. The subclinical inflammation rate is higher in these patients. Long-term follow-up results are needed for the risk of amyloidosis.

Keywords: Familial Mediterranean fever, low dose colchicine, subclinical inflammation

Giris

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), ateş ile birlikte poliserozitik atakları ile karakterize otozomal resesif geçişli, en sık görülen otoenflamatuvar hastalıktır. Kolşisin tedavisi atakların süresini, sıklığını ve şiddetini azaltır. Ayrıca düzenli ve etkin dozda kullanılırsa amiloidoz gelişimini önler.^[1] Standart kullanım dozu 1,5-2 mg/gündür. Ancak en uygun dozun

ne olduğu ve tedavi süresi konusunda standart bir kılavuz yoktur. Kolşisin tedavisi için European League Against Rheumatism (EULAR) tavsiyelerinde, en az beş yıldır atak geçirmemiş, akut faz göstergeleri normal hastalarda kolşisin tedavi dozunun azaltılabileceği belirtilmektedir.^[2] Ancak klinik pratikte etkin dozda kolşisin ömür boyu kullanılması gerektiği görüşü halen hakimdir. Diğer

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Nilüfer Alpay Kanitez, Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 850 250 82 50 E-posta: nilalpay@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1185-5816
Geliş Tarihi / Received: 24.05.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 05.08.2020

Atıf / Cite this article as: Sadri S, Aşçı E, Ergün G, İcaçan OC, Çelik S, Bes C, Alpay Kanitez N. Hastalığı kontrol altında olan ailevi Akdeniz ateşi hastalarında düşük doz kolşisin kullanımı. Ulus Romatol Derg 2020;12(2):30-34

©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.



tarafından gerçek hayatta hastaların, doktor tavsiyesi olmasa da, atakların gerilemesi ile birlikte kolşisin tedavilerini azalttıkları gözlemlenmektedir.

Bu çalışmanın amacı, hastalığı kontrol altında olan AAA hastalarının almakta oldukları kolşisin dozlarının ve buna göre klinik özelliklerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine Nisan 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında rutin kontrolleri için başvuran ya da sevk edilen AAA hastaları değerlendirmeye alındı. Demografik, klinik, laboratuvar ve tedavi verileri hasta dosyalarından elde edildi. 2017-04-27 numarası ile yerel etik kuruldan onay alındı. Çalışmaya alındıkları poliklinik viziti sırasında her hasta yıllık atak sayısı ile kolşisin dozu ve süresi bakımından önceden hazırlanmış form ile ayrıntılı olarak sorgulandı ve hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Hastalık şiddetini belirlemek için 'international severity scoring system for familial Mediterranean fever' (ISSF) puanı Tablo 1'deki gibi hesaplandı.^[3] Subklinik enflamasyon göstergesi olarak atak dışı dönemde tespit edilmiş C-reaktif protein (CRP) >0,8 mg/dL ve/veya serum amyloid A (SAA) >1 mg/dL düzeyi kullanıldı.^[4] Çalışmamıza 18-65 yaş arasında olan, Tel Hashomer kriterlerini karşılayan, ISSF skoru ≤2 olan ve en az iki yıldır kolşisin dozu değişmemiş hastalar dahil edildi.^[5]

Çalışma vizitinden 1 aydan kısa süre önce atak geçirmiş olan, ISSF skoru >2 olan, 3 yıldan kısa süre içerisinde kolşisin tedavi dozunu değiştiren, amiloidoz gelişmiş, başka bir kronik hastalığı ya da otoimmün hastalığı olan ya da

kolşisin dışında düzenli ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, düşük doz (ortalama günlük kolşisin dozu <1,5 mg) ve standart doz ≥1,5 mg/gün kolşisin tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler bilgisayara kaydedilerek "IBM SPSS Statistics 23.0" programı ile analiz edildi. İki bağımsız grup arasında sayısal değişkenler arası farkı analiz etmek için Independent t-test ve Mann-Whitney U test, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç tanımı için p<0,05 şartı arandı.

Bulgular

Toplam 273 AAA hastası bu çalışma için değerlendirildi. Hastalardan 13'ü çalışma viziti sırasında ya da son 1 ay içerisinde atak geçirdiği için, 74'ü ISSF skoru >2 olduğu için, 40'ı kolşisin tedavisini aynı dozda henüz iki yıla tamamlamadığı için, 20'si beraberinde biyolojik ya da standart hastalık modifiye edici ilaç tedavisi aldığı için, 12'si ise amiloidoz veya organ yetmezliği olduğu için çalışma dışında bırakıldı.

Geriye kalan 76'sı kadın (%67) ve 38'i erkek (%33) toplam 114 hastanın yaş ortalaması 33,4±11,4 idi. Ortalama hastalık süresi 18,8±11,3 yıl bulundu. Hastaların 58'inin (%51) almakta olduğu ortalama kolşisin dozunun düşük doz (<1,5 mg/gün) olduğu belirlendi. Düşük doz kolşisin alan grup içerisinde hastaların sadece 5 tanesinin aldığı günlük kolşisin dozu 0,5 mg idi. Kolşisini tamamen bırakmış hastaya rastlanmadı.

Tablo 1. Ailevi Akdeniz ateşi aktivite değerlendirmesi için ISSF kriterleri

Kriterler	Puan
1 Kronik sekel (amiloidoz, büyüme geriliği, anemi, splenomegali)	1
2 Organ disfonksiyonu (AAA ilişkili nefrotik düzeyde proteinüri)	1
3 Organ yetmezliği (AAA ilişkili kalp, böbrek, vs.)	1
4a* Atakların sıklığı (ayda ortalama 1-2)	1
4b* Atak sıklığı (ayda 2'den fazla)	2
5 Ataksız dönemde akut faz reaktanlarında (CRP, SAA, ESH, Fibrinojen) artış, son atak üzerinden en az iki hafta geçmiş olacak (ez az bir ay arayla iki kez)	1
6 Her atakta ikiden fazla tutulumun olması (perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri lezyonlar, testis tutulumu, miyalji ve benzeri)	1
7 Hastalık süresince ikiden fazla farklı atak (izole ateş, perikardit, plörit, peritonit, sinovit, erizipel benzeri lezyonlar, testis tutulumu, miyalji ve benzeri)	1
8 Atakların süresi (bir yılda en az üç atağın 72 saatten fazla sürmesi)	1
9 Egzersiz ilişkili bacak ağrısı (diğer nedenler dışlanarak uzun süreli ayakta durma ve/veya egzersiz sonrası olan ağrılar)	1
Toplam skor	10

AAA: Ailevi Akdeniz ateşi, CRP: C-reaktif protein, SAA: Serum amiloid A, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ISSF: International severity scoring system for familial Mediterranean fever, (şiddetli hastalık ≥6, orta düzeyde hastalık 3-5, hafif hastalık ≤2, *4a/4b kriterlerin tanımına göre 0 veya 1 veya 2 puan verilebilir)

Düşük doz ve standart doz kolşisin alan gruplar arasında klinik ve laboratuvar özelliklerinin dağılımı Tablo 2’de görülmektedir. İki grup arasında kadın-erkek oranlarının, yaş ortalamaları, yıllık atak sayısı, hastalık ve tanı süresi ile atak özelliklerinin benzer olduğu saptandı. Ortaça eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve SAA değerleri düşük doz kolşisin alan grupta sayısal olarak yüksekti, fakat aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Buna karşın subklinik enflamasyon görülme oranı düşük doz kolşisin alan grupta standart doz kolşisin alan gruba göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla %34 ve %15, p=0,031). Düşük doz kolşisin alan grupta hastaların 40 tanesinde, standart doz kolşisin alan grupta ise 37 hastada genetik test yapılmıştı. M694V mutasyonu her iki grupta da en sık karşılaşılan mutasyondur [düşük doz grubunda 21/40 (%53), standart doz grubunda 30/37 (%81)].

Tartışma

Kadın hakimiyetinde olan hasta grubumuzda hastalık ve tanı süreleri ülkemizin literatür verileri ile benzer gözükmektedir.^[6,7] Çalışmamıza hastalığı kontrol altında olan ve hafif aktiviteli hastalar dahil edilmiş olup, kadın oranının

yüksek olması, kadınların uzun dönem tedaviye uyumlarının yüksek olduğunu veya hastalığın erkeklerdekinden daha hafif seyrettiğini düşündürülebilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda artrit, plörit ve erizipel benzeri eritem ile seyreden atakları olan hastaların daha şiddetli hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir.^[8] Yine Ben-Zvi ve ark.’nın^[9] yaptığı bir çalışmada kolşisin almadan remisyonda olan hastalar ve kolşisin tedavisi altındaki hastalar kıyaslanmış, remisyonda olan hasta grubunda artrit, plörit, erizipel benzeri döküntü istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Çalışmamızda kolşisin dozuna göre ayrılan subgruplar arasında klinik bulgular açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yani artrit, plörit ya da erizipel benzeri atakları yaşayan AAA hastalarının da kolşisin dozunu azaltabildiği görülmektedir. Literatürde M694V mutasyonunun yüksek doz kolşisin ihtiyacı, ciddi seyir ve yüksek oranda amiloidoz gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[10,11] Çalışmamızda düşük doz kolşisin alan grupta da M694V mutasyon taşıyıcılarının saptanması M694V mutasyonunun mutlak şiddetli seyir anlamı taşımadığını düşündürülebilir.

Tablo 2. Hastaların kullandıkları kolşisin dozuna göre genetik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin dağılımı

	Düşük doz (n=58)	Standart doz (n=56)	p
Kadın/erkek	41/18	35/20	0,684
Yaş [medyan (min-maks)]	33,5 (19-62)	31 (16-64)	0,379
Hastalık süresi [medyan (min-maks)]	18 (3-50)	16,5 (3-50)	0,677
Tanı süresi [medyan (min-maks)]	7 (2-35)	5 (2-30)	0,191
Yıllık atak sayısı [medyan (min-maks)]	1 (0-3)	1 (0-3)	0,903
Atak özellikleri n (%)			
Karın ağrısı	50 (86)	44 (79)	0,197
Ateş	44 (76)	41 (73)	0,803
Plöretik ağrı	31 (53)	27 (48)	0,697
Erizipeloid döküntü	7 (12)	8 (14)	0,785
Artrit	24 (41)	26 (46)	0,552
Miyalji	24 (41)	23 (41)	0,579
Sakroiliit	9 (15)	5 (9)	0,378
ESH (mm/s) [median (min-maks)]	11,5 (3-67)	9 (0-74)	0,072
CRP (mg/dL) [median (min-maks)]	0,23 (0-3,9)	0,2 (0,01-3,5)	0,162
SAA (mg/dL) [median (min-maks)]	0,5 (0,09-9,5)	0,31 (0,09-8,84)	0,061
Subklinik enflamasyon (%)	20 (34)	9 (16)	0,031
Genetik mutasyon (%)			
	n=40 (%69)	n=37 (%66)	
M694V homozigot	3 (8)	10 (27)	0,065
M694V heterozigot	18 (45)	20 (53)	0,544
M680I homozigot	2 (5)	0	0,228
M680I heterozigot	11 (28)	5 (14)	0,092
V726A heterozigot	7 (18)	5 (14)	0,536
E148Q heterozigot	4 (10)	6 (16)	0,739

Düşük doz (ortalama günlük kolşisin dozu <1,5 mg), standart doz (ortalama günlük kolşisin dozu ≥1,5 mg/gün), CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Maks: Maksimum, Min: Minimum, n: Numara, SAA: Serum amiloid A

Güncel kılavuzlarda tavsiye edilen kolşisin başlangıç dozu $\geq 1,5$ mg/gün olup, hastalığı kontrol altına almak için çocuk ve adolesanlarda 2 mg/gün, erişkinlerde de 3 mg/güne kadar artırılması önerilmektedir. Bütün hastalarda aynı dozda öneri yapılmasının uzmanlar açısından kolay uygulanabilir yaklaşım olduğu aşikardır, fakat bu yaklaşım gereksiz yan etki riski ve hasta uyumsuzluğunu da beraberinde getirebilir. La Regina ve ark.'nın^[12] yaptığı çok merkezli bir çalışmada AAA ile ilgilenen uzmanların kolşisin kullanım eğilimleri incelenmiş ve uzmanların sadece %68,6'sının 1-1,5 mg/gün optimal doz olarak uyguladığını göstermiştir.

EULAR tavsiyelerinde de uzun süreli stabil hastalığa sahip olup akut faz reaktanları yüksekliği gözlenmeyen hastalarda kolşisin dozunun yakın takip ile kademeli olarak azaltılabileceği belirtilmektedir.^[2] Bu tavsiye ülkemizde tartışmalara yol açmıştır. AAA konusunda tecrübeli hekimlerin bir bölümü hastalık remisyonda olsa dahi kolşisin dozunun azaltılmasını uygun bulmamaktadır. Bizim çalışmamızda kolşisin tedavisi almadan remisyonda olan hasta tespit edilmemiştir. Fakat düşük doz kolşisin ile en azından hafif hastalığa sahip hastaların gerçek hayatta azımsanamayacak oranda var olduğu anlaşılmaktadır. Ancak bu grupta subklinik enflamasyon daha sık bulunmuştur. Uzun dönemde amiloidoz riski bakımından risk teşkil ediyor gibi görünmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en büyük kısıtlayıcı unsuru hasta sayısının az olmasıdır. İlaç uyumuna ait bilginin geçmişe dönük hasta sorgulamasından elde edilmiş olması diğer bir kısıtlayıcıdır. *MEFV* gen mutasyonunun az sayıda hastada bakılabilmemesi de gen mutasyon taşıyıcılığı sonuçlarımızın gücünü azaltmaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, romatologlar hastalığı kontrol altında olan AAA hastalarında kolşisin dozunun azaltılması konusunu tartışırken, gerçek hayatta önemli bir grup hasta zaten kolşisin dozunu kendiliğinden azaltmaktadır. Ancak bu hastalarda subklinik enflamasyonun varlığı amiloidoz riski bakımından olumsuz bir göstergedir. Amiloidoz riski gözetilerek kolşisin dozunun azaltılabileceği hasta gruplarının belirlenmesi için, prospektif planlanmış ve uzun takip süreli çalışma sonuçlarına ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: 2017-04-27 numarası ile Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kuruldan onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: N.A.K., Dizayn: N.A.K., Veri Toplama veya İşleme: S.S., E.A., G.E., O.C.İ., S.Ç., C.B., Analiz veya Yorumlama: O.C.İ., S.Ç., C.B., N.A.K., Literatür Arama: S.S., E.A., N.A.K., Yazan: S.S., N.A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO), Eurotraps and Eurofever Projects. An international registry on autoinflammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1177-82.
2. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. Eular recommendations for the management of familia Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:644-51.
3. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879-85.
4. Stankovic Stojanovic K, Hentgen V, et al. Concordance between CRP and SAA in familial Mediterranean fever during attack-free period: A study of 218 patients. *Clin Biochem* 2017;50:206-9.
5. Demirkaya E, Acikel C, Hashkes, et al. FMF Arthritis Vasculitis and Orphan disease Resarch in pediatric rheumatology (FAVOR). Development and initial validation of international severity scoring system for familial Mediterranean fever (ISSF). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1051-6.
6. Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Turkish FMF Study Group. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11.
7. Üreten K, Gönülalan G, Akbal E, et al. Demographic, clinical and mutational characteristics of Turkish familial Mediterranean fever patients: results of a single center in Central Anatolia. *Rheumatol Int* 2010;30:911-5.
8. Mor A, Shinar Y, Zaks N, et al. Evaluation of disease severity in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:57-64.
9. Ben-Zvi I, Krichely-Vachdi T, Feld O, Lidar M, Kivity S, Livneh A. Colchicine-free remission in familial Mediterranean fever: featuring a unique subset of the disease-a case control study. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:9-3.
10. Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, Shinawi M, Lidar M, Livneh A. The contribution of genotypes at the *MEFV* and *SAAI* loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003;48:1149-55.

11. Knieper AM, Klotsche J, Lainka E, et al. Familial Mediterranean fever in children and adolescents: factors for colchicine dosage and predicting parameters for dose increase. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1597-1606.
12. La Regina M, Ben-Chetrit E, Gasparian AY, Livaneh A, Ozdogan H, Manna R. Current trends in colchicine treatment in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:41-6.

Dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan sistemik sklerozis hastalarında tedavide kalım süresi ve yan etki profilinin değerlendirilmesi: gerçek yaşam deneyimi

Evaluation of the follow-up and drug-related side effects of bosentan treatment for the treatment of systemic sclerosis related digital ulcer: a real life experience

© Mert Öztaş¹, © Hamit Özgül², © Serdal Uğurlu¹

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

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

Öz

Amaç: Sistemik sklerozis'e (SS) sekonder gelişen dijital ülser, hastalık seyrinde önemli bir morbidite nedenidir. Çalışmada dijital ülserleri için bosentan başlanmış hastalarda tedavide kalım süreleri ve ilaç ilişkili yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Romatoloji polikliniğine başvurmuş dijital ülserli SS hastaları çalışmamıza dahil edildi. Hastaların tedavi süreleri ve ilaç ilişkili yan etki bilgileri için hasta dosyaları tarandı. Son 6 ay içerisinde kontrole gelmeyen hastalar ile telefon viziti yapıldı.

Bulgular: Toplamda 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların SS tanısı yaşları 37,5±14,7 yıl olup 25 hasta kadındı. Hastaların 25'inde SS paterni sınırlı kutanöz form iken 5 hastada diffüz kutanöz SS idi. Hastaların ortalama bosentan kullanım süreleri 31,0±23,9 ay idi. Toplamda 5 hastada (%16,6) bosentana bağlı ilacı kesmeyi gerektirecek yan etki görüldü. Bunların ikisi toksik hepatit, diğer üçü ise baş ağrısı idi. Üç hasta ise kendi isteği ile tedaviyi kesmişti.

Sonuç: Dijital ülser tedavisinde kullanılan bosentan, kabul edilebilir bir yan etki profiline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik sklerozis, bosentan, dijital ülser

Abstract

Objective: Digital ulcers related to systemic sclerosis (SS) are associated with disability and mortality in the progression of the disease. In our study, we investigated the duration of treatment and drug-related side effects on patients, who were started bosentan for the treatment of digital ulcers.

Methods: SS patients with digital ulcers, who had a follow-up period in outpatient and inpatient clinics of Rheumatology Department, were included in our study. Duration of treatment and drug-related side effects were retrieved from the patient's files. For the patients who did not come to the clinic in the last 6 months, visits were made over the phone.

Results: A total of 30 patients were included in the study. The mean age of SS diagnosis was 37.5±14.7 years and 25 of these patients were female. The distribution of disease patterns was limited cutaneous for 25 patients and diffuse cutaneous for 5 patients. The median length of bosentan treatment was 31.0±23.9 months. Five patients required the discontinuation of bosentan due to adverse events including toxic hepatitis (2 patients) and headache (3 patients). Also, 3 patients discontinued the treatment on their own, despite the absence of adverse effects or toxicity.

Conclusion: Bosentan, used for the treatment of digital ulcers in SS patients, has been shown to have an acceptable side-effect profile.

Keywords: Systemic sclerosis, bosentan, digital ulcers

Giriş

Sistemik sklerozis (SS), deride ve iç organlarda vaskülopati, progresif fibrozis ile karakterize olan multisistemik bir hastalıktır. Hastalık tutulum paterni, klinik seyir olarak oldukça heterojen bir hastalıktır.

Raynaud fenomeni, hastalığın seyrinde görülen en erken bulgulardan birisidir.^[1] Dijital ülser gelişiminde vazospazm, dijital vasküler yataktaki yapısal hasar, mikrotravma ve doku fibrozisi risk faktörlerini oluşturmaktadır.^[1,2] Yapılan çalışmalarda dijital ülser hastaların %30 ile

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Serdal Uğurlu, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 414 30 00 E-posta: serdalugurlu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9561-2282
Geliş Tarihi/Received: 13.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 21.07.2020

Atıf / Cite this article as: Öztaş M, Özgül H, Uğurlu S. Dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan sistemik sklerozis hastalarında tedavide kalım süresi ve yan etki profilinin değerlendirilmesi: gerçek yaşam deneyimi. Ulus Romatol Derg 2020;12(2):35-38

©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.



58'inde görülmüştür.^[3,4] Patogenezi olduğu lokasyona göre farklılık göstermektedir. Parmak uçlarında görülen ülserler, dijital arterlerdeki iskemik vaskülopatiyeye bağlı bozulmuş doku oksijenizasyonunun komplikasyonu iken daha proksimaldeki lezyonların, kanlanması bozulmuş avasküler dokunun tekrarlayan mikrotravmalarının yetersiz iyileşmesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Oldukça ağrılı olup, hastaların yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen bir morbiditedir. Dijital ülserlerin seyrinde gangren ve otoampütasyon görülebilmektedir. Seyrinde dijital ülser gelişen olguların prognozunun daha kötü olduğu bilinmektedir.^[5]

Endotelin-1 dijital ülser gelişiminde rol oynayan medyatörlerden birisi olup, Endotelin-A ve Endotelin-B reseptörleri üzerinden fibroblastlar ve damar üzerinde vazokonstriktör ve proliferatif etkileri bulunmaktadır.^[6] SS'de plasma endotelin seviyesinin yüksek olduğu ve akciğer, deri ve damarlarda Endotelin-B reseptör ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir.^[7]

Bosentan, Endotelin-1 reseptörünün dual reseptör antagonistidir. Yapılmış iki ayrı randomize kontrollü çalışmada bosentanın SS'ye sekonder gelişen yeni ülser sayısını anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir.^[8,9] Avrupa Romatoloji Cemiyeti önerilerinde özellikle kalsiyum kanal blokerleri ve/veya iloprost tedavisine rağmen gelişen dijital ülserli olgularda yeni dijital ülser gelişimini azaltmak amacıyla bosentan kullanımı önerilmektedir.^[10]

Bosentanın en sık görülen yan etkileri baş ağrısı ve baş dönmesi olarak bildirilmiştir.^[11] Pulmoner hipertansiyon nedeniyle bosentan kullanan yaklaşık 5,000 hastanın dahil olduğu gözlemsel çalışma verisine bakıldığında bosentan ile ilişkili ilacın doz azaltılması veya ilacın kesilmesini gerektirecek transaminaz yüksekliği (normal üst sınırın 3 katından yüksek) insidansı hastaların %7,6'sında izlenmiştir.^[12] Dispne, bilateral alt ekstremitte ödemi ve bulantı diğer yan etkileri arasındadır.

Literatürde pulmoner arter hipertansiyonu nedeniyle bosentan başlanmış hastaların yan etki profiline dair yapılmış büyük çaplı bir çalışma vardır. Ancak, dijital ülser spesifik verilmiş olan tedavinin gerçek yaşam verileri mevcut olsa da kısıtlıdır.^[12-14]

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın dizaynı retrospektif olup, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'ne başvurmuş ve 2013 yılına ait SS American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism kriterlerini doldurmuş olup en az 1 yıl takip süresi olan dijital ülserli SS hastaları çalışmamıza dahil edildi.^[15] LeRoy ve ark.^[16] tarafından

önerilen patern tanımına göre hastalar diffüz ve sınırlı kutanöz SS olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya iskemik özellikte olan, tekrarlayan ve birden çok dijital ülserle sahip olan hastalar dahil edildi. Hastaların tedavi süreleri ve ilaç ilişkili yan etki bilgileri için hasta dosyaları tarandı. Son 6 ay içerisinde kontrole gelmeyen hastalar Hamit Özgül tarafından telefonla aranarak telefon viziti yapıldı.

Çalışmamız İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (no: 60483/2020, tarih: 05.05.2020) ve Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ayrıca bir onay alınmamıştır.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar SPSS 16.0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) ile hesaplanıp sadece tanımlayıcı istatistik yöntemlerinden yüzdeler, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır.

Bulgular

Toplamda 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların SS tanı yaşı $37,5 \pm 14,7$ yıl olup hastaların 25'i kadındı. Hastaların 25'inde SS paterni sınırlı kutanöz form iken 5 hasta diffüz kutanöz SS idi. Hastaların ortalama bosentan kullanım süreleri $31,0 \pm 23,9$ ay olarak hesaplandı. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tüm hastalarda bosentan 125 mg/gün dozunda başlanılmış olup, birinci ayın sonunda ikinci bir vizit sonrası 28 hastada 250 mg/gün dozuna çıkmıştır. Kalan 2 hastanın birisinde 40 kg altında olması nedeniyle 125 mg/gün dozunda kalınırken diğerinde hastanın 250 mg/gün dozunda dispne tarif etmesi nedeniyle 125 mg/gün dozunda kalınmıştır.

Toplamda 5 hastada (%13,3) bosentana bağlı ilacı kesmeyi gerektirecek yan etki görüldü. Tedavinin sonlama nedenleri Tablo 2'de belirtilmiştir. Bu 5 hastanın ikisinde toksik hepatit, diğer üçünde ise baş ağrısı yakınması ile ilaç kesilmiş idi. Toksik hepatit gelişen olguların her ikisinde de transaminaz düzeyleri 5 katın üzerine çıktığı görülürken bir hastada aynı zamanda ikter gelişmiştir. İki hastada da tedavi kesildikten sonra toksik hepatit tablosu gerilemiştir. Düzenli bosentan kullanan 22 hastada ise ilaca sekonder herhangi bir transaminaz yüksekliği saptanmamıştır.

Şiddetli baş ağrıları nedeniyle 3 hastanın tedavisi sonlandırılırken hastaların birinde eşlik eden flushing not edildi. Bu 3 hastanın hepsi eş zamanlı aylık iloprost ve kalsiyum kanal blokerleri kullanırken, 2'si sildenafil kullanmakta idi.

Ayrıca 3 hastanın kendi istekleri ile ilacı kestikleri görüldü. Bir olgunun tedavisi ise ağır pulmoner hipertansiyona sekonder ölüm nedeniyle sonlanmıştır.

Tartışma

Toplamda 30 hastanın dahil edildiği ve %83,3'ünün sınırlı kutanöz form SS olduğu çalışmada, 5 (%13,3) hastada ilacı kesmeyi gerektirecek yan etki gözlemlendi. Bu 5 hastanın ikisinde toksik hepatit, diğer üçünde ise baş ağrısı yakınması ile ilaç kesilmiş idi.

Tablo 1. Dijital ülser nedeniyle bosentan başlanan hastaların demografik verileri

Demografik veriler	
Toplam hasta sayısı	30
Kadın, n (%)	25 (83,4)
Yaş, ortalama yıl ± STs	37,5±14,7
Sigara öyküsü, n (%)	8 (26,6)
Hastalık paterni, n (%)	
Diffüz kutanöz SS	5 (16,6)
Sınırlı kutanöz SS	25 (83,4)
Organ Tutulumu, n (%)	
Akciğer fibrozisi	15 (50)
Pulmoner arter hipertansiyonu	2 (6,6)
Renal kriz öyküsü	1 (3,3)
İmmünoloji, pozitif hasta: test sayısı, (%)	
Anti nükleer antikor	25:25 (100)
Anti-topoizomeraz 1 (Scl-70) antikoru	10:21 (47,6)
Anti-sentromer antikoru	1:15 (6,6)
İmmünsüpresif tedavi, n (%)	
Prednizolon	21 (70)
Metotreksat	18 (60)
Mikofenolat mofetil	9 (30)
Siklofosfamid	9 (30)
Ritüksimab	10 (33,3)
Vazodilatör tedavi, n (%)	
Kalsiyum kanal blokeri	26 (86,6)
İloprost	28 (93,3)
Sildenafil	14 (46,6)

STs: Standart sapma, SS: Sistemik sklerozis

Tablo 2. Dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan hastalarda tedavinin sonlanma nedenleri

İlaca bağlı yan etki, n (%)	
Toksik hepatit	2 (%6,6)
İkter	1 (%3,3)
Baş Ağrısı	3 (%10)
Flushing	1 (%3,3)
Dispne	1 (%3,3)
Diğer sebepleri, n (%)	
Hastanın kendi isteği	3 (%10)
Ölüm	1 (%3,3)

Bosentan'ın SS hastalarında dijital ülser için kullanımı ile ilgili yapılmış olan iki ayrı randomize çalışma bulunmaktadır.^[8,9] Toplamda 79 hastanın bosentan kolunda olduğu ilk çalışmada iki hastada hastane yatışı gerektirecek ventriküler taşikardi, bir hastada çarpıntı, nefes darlığı gözlemlenmiştir. Transaminaz yüksekliği 9 hastada (%11,4) görülmüştür. Bu hastaların 5'inde ise tedavi kesilmiştir. Tedavisi kesilen olguların transaminazları normal seviyeye gerilemiştir. Toplamda 13 (%16,5) hastada görülen baş ağrısı ise hastalarda görülen en sık yan etki olmuştur.

Yapılan ikinci randomize kontrollü çalışma olan ve 96 hastanın bosentan kolunda olduğu RAPIDS-2 çalışmasında ise görülen en sık yan etki, 18 (%18,8) hastada görülen periferik ödemdir. Transaminaz yüksekliği ise 12 hastada (%12,5) görülmüştür. Sırasıyla hastaların %2,1 ve %5,2'sinde bu sebeple tedavi kesilmiştir.

Bu çalışmaların haricinde dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan hastalar için Fransa ve İspanya'da yapılmış iki ayrı retrospektif kohort çalışması bulunmaktadır.^[13,14]

Fransa'da 2007-2010 arasında 10 ayrı merkezin katıldığı ve dijital ülser nedeniyle bosentan başlanmış 61'i (%68,5) kadın, %51,7'sinin sınırlı kutanöz form olan toplamda 89 hastanın dahil edildiği çalışmada; hastaların ortalama yaşı 52,0±14,2 yıl olarak saptanmıştır.^[13] Hastaların sırasıyla %12,4 ve %24,7'sinde sınırlı ve ileri pulmoner fibrozis mevcut olduğu görüldü. Hastalarda kullanılan ortalama bosentan tedavi dozu 245±24 mg/gündü. Toplamda 18 hastada (%20) tedavinin herhangi bir sebeple kesildiği izlendi. Bu hastaların kesilme nedenleri incelendiğinde 6'sında transaminaz yüksekliği, birer hastada ise baş ağrısı, insomnia, asteni nedeniyle ilacın kesildiği görüldü. Üç hastada tam olarak tanımlanamayan nedenlerle, 6 hastanın da ilacı kendi isteği ile ilaç kesilmişti.

İspanya'da yapılmış ortanca takip süreleri 13,1 ay olan dijital ülser nedeniyle bosentan başlanmış olan 67 hastanın dahil edildiği bir diğer gözlemsel çalışmada; bosentan tedavi dozu 49 hastada (%73,1) 250 mg/gün, 15 hastada (%22,4) 125 mg/gündü.^[14] Toplamda 5 hastada 3 katın üzerinde transaminaz yüksekliği izlenirken bu hastaların 3'ünde tedavinin kesilmesi gerekmiştir. Diğer 2 hastanın transaminaz değerlerinin kendiliğinden gerilemiş olduğu belirtilmiştir. Çalışma süresince 15 hastanın (%22) çeşitli sebeplerle bosentan tedavisinin kesildiği görülmüştür. Tedavi kesilme nedenleri incelendiğinde 5'inde yetersiz yanıt, 4'ünde yan etki, 2'ser hastada iyileşme ve ölüm, 1'er hastada ise gebelik ve hastanın kendi isteği nedeniyle tedavinin kesildiği görüldü. Dört hastanın 3'ünde transaminaz yüksekliği nedeniyle kesilmişken kalan bir hastada spesifik bir yan etki makale içeriğinde belirtilmemiştir.

Sonuç

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır. Baş ağrısı nedeniyle ilacını kesen 3 hastanın tamamı kalsiyum kanal blokerleri ve iloprost kullanırken, 2'si sildenafil kullanmaktadı. Bu nedenle özellikle ilacı kesmeyi gerektirecek baş ağrısını değerlendirirken bu ilaçların birer karıştırıcı faktör oldukları unutulmamalıdır.

Çalışmamızda en sık görülen yan etkiler olan baş ağrısı ve toksik hepatit, literatür verilerinde de en sık görülen yan etkiler arasındadır. Bosentan dijital ülser nedeniyle güvenli, tolere edilebilir ve sürdürülebilir bir tedavi seçeneği olup takibinde transaminaz takibi oldukça önemlidir. Baş ağrısı, periferik ödem dikkat edilmesi gereken diğer semptomlarıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız İstanbul Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (no: 60483/2020, tarih: 05.05.2020) ve Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütülmüştür.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen hastalardan ayrıca bir onay alınmamıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.U., M.Ö., Konsept: S.U., M.Ö., Dizayn: S.U., M.Ö., Veri Toplama veya İşleme: M.Ö., H.Ö., Analiz veya Yorumlama: S.U., M.Ö., H.Ö., Literatür Arama: S.U., M.Ö., Yazan: S.U., M.Ö., H.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev* 2007;6:520-3.

2. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2006;5:125-8.
3. Ingraham KM, Steen VD. Morbidity of digital tip ulcerations in scleroderma [abstract]. *Arthritis Rheum* 2006;54(Suppl 9):P578.
4. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(Suppl 3):iii19-iii24.
5. Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:681-7.
6. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1460-71.
7. Hachulla E, Coghlan JG. A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1009-14.
8. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-93.
9. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32-8.
10. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327-39.
11. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
12. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoepfer MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:338-44.
13. Agard C, Carpentier PH, Mouthon L, et al. Use of bosentan for digital ulcers related to systemic sclerosis: a real-life retrospective French study of 89 patients treated since specific approval. *Scand J Rheumatol* 2014;43:398-402.
14. Roman Ivorra JA, Simeon CP, Alegre Sancho JJ, et al. Bosentan in clinical practice for treating digital and other ischemic ulcers in Spanish patients with systemic sclerosis: IBER-DU cohort study. *J Rheumatol* 2011;38:1631-5.
15. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-55.
16. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.

Diz ve kalça protezi uygulanan romatoid artrit hastalarının değerlendirilmesi: HÜRBIÖ biyolojik kayıt kütüğü

The evaluation of rheumatoid arthritis patients with knee and hip prosthesis: HURBIO biological registry

● Berkan Armağan¹, ● Efe Cem Erdat², ● Abdülsamet Erden¹, ● Alper Sarı¹, ● Umut Kalyoncu¹, ● Sedat Kiraz¹, ● İhsan Ertenli¹, ● Levent Kılıç¹

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

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada biyolojik tedavi alan romatoid artrit (RA) hastalarında diz ve kalça protezi sıklığını, risk faktörlerini belirlemeyi ve tedavi hedeflerine ulaşma durumlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Biyolojik Kayıt Kütüğü'ne kayıtlı olan ve biyolojik tedavi alan 998 RA hastası dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, diz ve/veya kalça protez ameliyatı geçirip geçirmediği, komorbiditeleri ve son kontrol ziyaretlerindeki şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein düzeyleri, hastalık aktivitesi (DAS28-ESH), fonksiyonel durum (HAQ-DI) ile hasta ağrı, yorgunluk ve global görsel analog skalası (VAS) skorları dosyalardan kaydedildi.

Bulgular: Biyolojik tedavi alan RA hastalarının 93'ünde (%9) diz ve/veya kalça protezi vardı. Çok değişkenli analizde, hastalarda RA hastalık süresinin >15 yıl olması [odds oranı (OR) 3,73; p<0,0001] ve komorbidite sayısı (OR 1,189; p=0,043) protez cerrahisi için risk faktörleri olarak bulundu.

Protezi olan hastaların son kontrol ziyaretlerindeki hastalık aktivite değerlendirmelerinden elde edilen hasta global-VAS, hasta ağrı-VAS skorları, ESH değerleri, DAS28-ESH skoru, DAS28-ESH remisyon oranları ile fonksiyonel durum değerlendirmeleri (HAQ-DI skoru ve skoru>1 olan hasta), protezi olmayan hastalardan daha kötüydü.

Diz protezi olan hastalarda kadın hasta oranı ve obezite oranı değerleri kalça protezi olan hastalarda daha yüksekti. Son kontrol ziyaretlerindeki hastalık aktivite ve fonksiyonel durum değerlendirmeleri ise benzerdi.

Sonuç: Biyolojik tedavi altındaki diz ve kalça protezi olan hastalarda farklı klinik ve demografik özellikler olabilir. RA hastalık süresinin uzun olması ve komorbidite sayısı protez cerrahisi için risk faktörüdür. Protezi olan hastaların daha yaşlı olmaları, komorbiditelerin daha fazla olması da tedavi hedeflerine ulaşamamasının bir nedeni olabilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, diz protezi, kalça protezi

Abstract

Objective: The objective of this study was to assess the frequency and the risk factors of the knee and hip prosthesis and to evaluate treatment responses in rheumatoid arthritis (RA) patients receiving biologic therapy.

Methods: A total of 998 RA patients who received biology therapy and were registered in the Hacettepe University Biologic Registry were enrolled in the study. Demographic and clinical features of the patients, comorbidities, and the history of knee and/or hip prosthesis surgery and also total swollen-tender joint counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR) levels, C-reactive protein levels, disease activity (DAS28-ESR), functional status (HAQ-DI) and patient visual analog scale (VAS) scores for pain, fatigue and global at the last examination were recorded from the files.

Results: Of the RA patients receiving biological therapy, 93 (9%) had knee and/or hip prosthesis. In multivariate analysis, the duration of RA >15 years [odds ratio (OR) 3.73] and the count of comorbidities (OR 1.189) were associated with knee/hip prosthesis. The RA patients with prosthesis had a higher patient global-VAS, patient pain-VAS, DAS28-ESH, HAQ-DI scores, a higher ESH levels, a higher HAQ-DI >1 rates and had a lower DAS28-ESH remission rates in comparison to RA patients without prosthesis. The female gender and obesity ratio were higher in knee prosthesis patients than hip prosthesis patients, but disease activity and functional status evaluations were similar.

Conclusion: RA patients with knee and hip prosthesis have different clinical and demographic features. Disease duration and comorbidities may be risk factors for prosthetic surgery. Due to the fact that RA patients with prosthesis were older and had more comorbidities, treatment goals may not have been achieved.

Keywords: Rheumatoid arthritis, knee prosthesis, hip prosthesis

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Berkan Armağan, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 555 771 19 00 E-posta: berkanarmagan@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4409-059X

Geliş Tarihi/Received: 19.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 30.07.2020

Atıf / Cite this article as: Armağan B, Erdat EC, Erden A, Sarı A, Kalyoncu U, Kiraz S, Ertenli İ, Kılıç L. Diz ve kalça protezi uygulanan romatoid artrit hastalarının değerlendirilmesi: HÜRBIÖ biyolojik kayıt kütüğü. Ulus Romatol Derg 2020;12(2):39-44

©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 sinovit ve eklem hasarına neden olabilen sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. RA'da el ve ayağın küçük eklemlerinin tutulumu ön planda olsa da, diz ve kalça eklemlerinin tutulumu da görülebilir.^[1] RA tedavisindeki gelişmelere rağmen, ilerleyici eklem yıkımı, eşlik eden komorbiditeler ve sekonder osteoartrite bağlı diz ve kalça eklemlerine yönelik ortopedik cerrahi gereksinimleri devam etmektedir.^[2] Ortopedik cerrahi gereksinimi şiddetli hastalık, medikal tedavinin başarısızlığı ve kötü prognoz göstergesi olarak da kabul edilmektedir. Ayrıca, fonksiyonel sakatlık ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilidir.^[3,4] Literatürde RA hastalarının %4-12'sinde diz veya kalça protezi cerrahisi bildirilmiştir^[2,5-7] ve sadece biyolojik tedavi alan hastalarda diz veya kalça protezi cerrahisi ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Diz ve kalça protezi cerrahileri, eklem deformitesini ve instabilitesini düzelterek, RA hastalarının fonksiyonel sakatlıklarını ve ağrılarını azaltabilir, medikal tedavi yanıtlarını artırabilir.^[2,6]

Bu çalışmada; biyolojik tedavi alan RA hastalarında diz ve kalça protezi sıklığını, protez yapılan hastaların klinik özelliklerini, protez cerrahisi için risk faktörlerini tanımlamayı ve tedavi hedeflerine ulaşma durumlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta Popülasyonu ve Seçimi

Hacettepe Üniversitesi Biyolojik Kayıt Kütüğü (HÜR-BİO) 2005 yılından itibaren biyolojik tedavi alan hastaların kaydedildiği bir veri tabanıdır.^[8,9] Ağustos 2016 itibarı ile HÜR-BİO sisteminde kayıtlı, uzman görüşüne göre RA tanısı alan çalışma için onamı olan 1.235 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan komorbidite ve cerrahi öyküsü açısından sorgulaması mevcut olan 998 hasta çalışmaya dahil edildi. Komorbidite, cerrahi verileri eksik olan ve analize dahil edilmeyen RA hastaları (n=237) ile analize dahil edilen RA hastaları (n=998) yaş ve cinsiyet olarak benzerdi, ancak analize dahil edilmeyen grupta RA hastalık süresi daha uzun olarak saptandı [ortanca (çeyrekler arası aralık [IQR]); 132 ay (84-122) vs. 108 ay (60-192); p<0,0001]. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Etik Kurul onayı alınmıştır (etik kurul onay numarası: KA-17058).

Veri Toplanması ve Romatolojik Değerlendirme

Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, RA tanısından sonra biyolojik tedaviye geçiş süreleri ve kullandıkları konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaç (csDMARD) sayıları kaydedildi. Hastalık aktivitesi, fonksiyonel durum, görsel analog skalası

(VAS) ile hasta ağrı değerlendirme (ağrı-VAS), hasta global değerlendirme (global-VAS), hasta yorgunluk değerlendirme (yorgunluk-VAS), şiş eklem sayısı, hassas eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) düzeyleri gibi laboratuvar incelemelerini içeren klinik ve laboratuvar verileri geriye dönük olarak dosyalarından kaydedildi. Serolojik testlerden romatoid faktör (RF) (referans aralığı; 0-20 IU/mL) ve antisiklik sitriline peptidin (ACPA) (referans aralığı; 0-5 U/mL) hem pozitifliği hem de normal laboratuvar sınırlarında 3 kat fazla yüksekliği (yüksek titre pozitif olarak) kaydedildi. Kompozit hastalık aktivitesi için [hastalık aktivite skoru (DAS)] DAS28-ESH hesaplandı. DAS28-ESH <2,6 remisyon olarak tanımlandı.^[10] Fonksiyonel değerlendirme amacıyla sağlık değerlendirme anketi-engellilik indeksi (HAQ-DI) skorlaması kullanıldı. HAQ-DI, 0 (fonksiyonel yetersizlik yok) ile 3 (ciddi fonksiyonel yetersizlik) arasında skorlandı.^[7] RA hastalık süresi 5 yıldan, 10 yıldan ve 15 yıldan büyük olanlar olarak tabakalandırıldı.

Komorbidite ve Cerrahi Öyküsü

Hastaların primer total veya parsiyel diz ve/veya kalça protez ameliyatı geçirip geçirmediği, komorbiditeleri, sigara kullanımı, boy-kilo değerleri yüz yüze görüşmeyle veya tıbbi dosyalardan kaydedildi. Tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi, obezite [vücut kitle indeksi (VKİ) >30 kg/m²], kronik böbrek hastalığı, kronik pulmoner hastalık, hepatit B ve C, malignite öyküsü, hipo-hipertirodi, amiloidoz ve osteoporoz komorbidite olarak tanımlandı.^[8,11]

Diz ve Kalça Protezine Göre Sınıflandırılma

Toplamda 93 hastada diz ve/veya kalça protezi mevcuttu. Bu hastalardan 49'unda (%53) sadece diz protezi, 31'inde (%33) sadece kalça protezi ve 13'ünde (%14) ise hem diz hem de kalça protezi vardı. Hastalar diz ve/veya kalça protezi olan ve olmayan olarak gruplandırılıp karşılaştırıldı. Sonrasında ise her iki bölgede protezi olan 13 hasta dışlanarak, diz protezi olan ve kalça protezi olan hastalar birbiri ile karşılaştırıldı. Tüm hastaların protez cerrahi tarihleri bilinmediği için biyolojik tedavi seçenekleri, hastalık aktivasyonu ve fonksiyonel değerlendirmeler cerrahi öncesi ve sonrası olarak yapılamamıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediklerini belirlemek için görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler

(Kolmogorov-Smirnov) kullanıldı. Sürekli veriler normal dağılmışlarsa ortalama \pm standart sapma, normal dağılmadıkları takdirde ortanca IQR olarak tanımlandı. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde yerine göre ki-kare veya Fisher testleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyenlerde Mann-Whitney U, normal dağılım gösterenlerde ise bağımsız gruplar Student t-testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak protez cerrahisi geçirilme durumunu öngörmedeki bağımsız prediktörleri lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. P değeri 0,05'in altında olduğu durumlarda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Biyolojik tedavi alan 998 RA hastasının 93'ünde (%9) diz ve/veya kalça protezi vardı. Protezi olan ve olmayan tüm hastaların ortalama yaşı $53,1 \pm 12$ yıldır ve %80'i kadın idi.

Hastalardan 49'unda (%5) sadece diz, 31'inde (%3) sadece kalça ve 13'ünde (%1,4) hem diz hem kalça protezi vardı. Protezi olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Protezi olan RA hastalarının ortalama yaşları ($p < 0,0001$), komorbiditesi olan hasta oranı ($p = 0,011$), ortanca komorbidite sayısı ($p < 0,0001$), RA hastalık süresi > 15 yıl olan hasta oranı ($p < 0,0001$), biyolojik tedaviye geçiş süresi ($p < 0,0001$) ile RF ve/veya ACPA serolojik pozitifliği olan hasta sayısı ($p = 0,033$) protezi olmayan RA hastalarına göre daha fazlaydı. Obez olan hasta oranı her iki grupta benzer olsa da protezi olan hastaların ortalama VKİ değeri daha yüksekti ($p = 0,008$). Cinsiyet, sigara kullanımı, eğitim seviyeleri, yüksek titre RF ve yüksek titre ACPA pozitifliği 2 grup arasında benzerdi. Çalışmamızda, çok değişkenli analizde, RA hastalık süresinin > 15 yıl olması [odds oranı (OR) 3,73; $p < 0,0001$] ve komorbidite sayısı (OR 1,189; $p = 0,043$) protez cerrahisi için risk faktörü olarak bulundu.

Tablo 1. Protezi olan ve olmayan romatoid artritli hastaların karşılaştırılması

	Protezi olan RA hastaları, n=93	Protez olmayan RA hastaları, n=905	P
Yaş, ortalama \pm SS	60,2 \pm 9,2	52,5 \pm 12,4	<0,0001
Kadın, n (%)	79 (84,9)	718 (79,3)	0,199
Sigara, n (%)	30 (32,7)	369 (40,9)	0,066
Vücut kitle indeksi, ortalama \pm SS	31,6 \pm 7,5	29,7 \pm 6,1	0,008
Obezite, n (%)	46 (49,5)	400 (44,7)	0,384
Komorbidite, n (%)	75 (80,6)	614 (67,8)	0,011
Komorbidite sayısı, ortanca (IQR)	2 (1-3)	1 (0-2)	<0,0001
RA hastalık süresi > 15 yıl, n (%)	54 (58,1)	207 (22,9)	<0,0001
RA tanısından sonra biyolojik tedavi başlama süresi/yıl, ortanca (IQR)	12 (6-20)	5 (2,7-11)	<0,0001
RF ve/veya ACPA pozitifliği, n (%)	66 (73,3)	334 (61,9)	0,033
RF yüksek titre, n (%)	37 (41,1)	347 (41,5)	0,949
ACPA yüksek titre, n (%)	30 (55,6)	331 (55,4)	0,977
*ESH mm/st, ortanca (IQR)	25 (15-39)	17 (8-30)	<0,0001
*CRP mg/dL, ortanca (IQR)	0,8 (0,3-1,8)	0,6 (0,3-1,3)	0,025
*Şiş eklem sayısı, ortanca (IQR)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,053
*Hassas eklem sayısı, ortanca (IQR)	2 (0-6)	1 (0-4)	0,099
*Hasta global-VAS, ortanca (IQR)	50 (40-70)	40 (20-60)	0,001
*Hasta yorgunluk-VAS, ortanca (IQR)	50 (25-70)	50 (10-70)	0,065
*Hasta ağrı-VAS, ortanca (IQR)	50 (30-80)	40 (20-70)	0,001
*DAS28-ESH, ortalama \pm SS	3,8 \pm 1,3	3,3 \pm 1,4	<0,0001
*DAS28-ESH Remisyon, n (%)	17 (19,3)	298 (36,6)	0,001
*HAQ-DI, ortanca (IQR)	1,0 (0,4-1,6)	0,5 (0,15-1,0)	<0,0001
*HAQ-DI > 1 , n (%)	42 (48,3)	190 (23,2)	<0,0001
Daha önce kullanılan csDMARD sayısı, ortanca (IQR)	4 (3-4)	3 (2-4)	<0,0001
*csDMARD sayısı, ortanca (IQR)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,037

Referans aralığı: RF: 0-20 IU/mL, ACPA: 0-5 IU/mL, *Hastanın son kontrol vizit değerleri

ACPA: Antisiklik sitrülüne peptid, CRP: C-reaktif protein, csDMARD: konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar, DAS28: Hastalık aktivite skoru 28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HAQ-DI: Sağlık değerlendirme anketi-engellilik indeksi, IQR: Çeyrekler arası aralık, RA: Romatoid artrit, RF: Romatoid faktör, SS: Standart sapma, VAS: Görsel analog skala

Protezi olan ve olmayan hastaların son kontrol ziyaretlerindeki aktivite, fonksiyonel durumları ve remisyon oranları değerlendirildi. İki grup arasında hassas-şiş eklem sayısı ve hasta yorgunluk-VAS skorları benzerdi. Protezi olan hastalarda ortanca hasta global-VAS (p=0,001), ağrı-VAS (p=0,001), HAQ-DI skorları (p<0,0001), ortanca ESH değeri (p<0,0001), ortalama DAS28-ESH skoru (p<0,0001) daha yüksekti. Protezi olan hastalarda HAQ-DI >1 olan hasta oranı (p<0,0001) daha yüksek ve DAS28-ESH remisyon oranları (p=0,001) daha düşüktü. Ayrıca protezi olan hastalarda kullanılan kombine csDMARD sayısı protezi olmayan hastalardan daha fazlaydı (Tablo1).

Sadece diz protezi ile sadece kalça protezi olan hastalar karşılaştırıldığında (Tablo 2), diz protezi olan hastalarda kadın hasta oranı (p=0,014), obezite oranı (p=0,001), ortalama VKİ değerleri (p=0,001) daha yüksekti. Son kontrol ziyaretlerindeki aktivite, fonksiyonel durumları ve remisyon oranları değerlendirildiğinde ise hasta yorgunluk-VAS skoru (p=0,012) dışındaki karşılaştırmalar benzerdi.

Tartışma

Çalışmamızda, biyolojik tedavi alan RA hastalarının %9'unda diz ve/veya kalça protezi vardı. Protezi olan RA hastalarının son kontrol HAQ-DI fonksiyonel değerleri, remisyon oranları protezi olmayan hastalardan daha kötüydü. RA hastalık süresinin >15 yıl olması ve komorbidite sayısı protez cerrahisi için risk faktörü idi.

Literatürde RA hastalarının %4-12'sinde diz veya kalça protezi cerrahisi bildirilmiştir.^[2,5-7] Çalışmamız sadece biyolojik tedavi alan hastaları içerse de, diz ve/veya kalça protezi olan hastaların sıklığı literatür ile benzerdir. Her ne kadar biyolojik tedavi alan hastalar daha kötü seyirli olup, protez gereksinimi fazla olabileceği düşünülse de, erken dönem biyolojik tedavi kullanımı da protez gereksinimini azaltabilir.^[12,13] RA hastalarında yaş ilerledikçe ve hastalık süresi arttıkça total eklem protezi riski artmaktadır.^[14,15] RA hastalarında serolojik pozitiflik eklemlerde yapısal hasar ile ilişkilidir.^[16] Çalışmamızda da, protezi olan hastalar daha yaşlı, serolojik pozitifliği daha fazla, hastalık süresi, ve tanıdan sonra biyolojik tedaviye başlama süreleri protezi olmayanlara göre daha uzundu.

Tablo 2. Sadece diz ve sadece kalça protezi olan romatoid artritli hastaların karşılaştırılması

	Kalça protezi olan RA hastaları, n=31	Diz protezi olan RA hastaları, n=49	p
Yaş, ortalama ± SS	59,3±11,2	59,9±8,1	0,990
Kadın, n (%)	22 (71,0)	45 (91,8)	0,014
Sigara kullanımı, n (%)	12 (38,7)	15 (30,6)	0,065
Vücut kitle indeksi, ortalama ± SS	28,0±5,8	33,8±7,8	0,001
Obezite, n (%)	8 (25,8)	32 (65,3)	0,001
Komorbidite, n (%)	23 (74,2)	42 (85,7)	0,198
Komorbidite sayısı, ortanca (IQR)	1 (0-3)	2 (1-3)	0,145
RA hastalık süresi >15 yıl, n (%)	18 (58,1)	26 (53,1)	0,661
RA tanısından sonra biyolojik tedavi başlama süresi/yıl, ortanca (IQR)	13 (6-20)	11 (5-18)	0,251
RF ve/veya ACPA pozitifliği, n (%)	20 (66,7)	35 (74,5)	0,460
RF yüksek titre, n (%)	9 (30,0)	20 (42,6)	0,268
ACPA yüksek titre, n (%)	8 (44,4)	18 (58,1)	0,357
*ESR mm/saat, ortanca (IQR)	25 (14-43)	26 (15-36)	0,807
*CRP mg/dL, ortanca (IQR)	0,7 (0,3-1,7)	1,0 (0,4-1,8)	0,413
*Şiş eklem sayısı, ortanca (IQR)	0 (0-2)	1 (0-3)	0,874
*Hassas eklem sayısı, ortanca (IQR)	2 (0-6)	2 (0-9)	0,093
*Hasta global-VAS, ortanca (IQR)	50 (40-60)	50 (30-72,5)	0,402
*Hasta yorgunluk-VAS, ortanca (IQR)	40 (20-50)	60 (30-80)	0,012
*Hasta ağrı-VAS, ortanca (IQR)	50 (30-72,5)	50 (30-80)	0,626
*DAS28-ESH, ortalama ± SS	3,5±1,2	3,9±1,4	0,570
*DAS28-ESH remisyon, n (%)	8 (26,7)	8 (17,8)	0,357
*HAQ-DI, ortanca (IQR)	1,05 (0,4-1,65)	1,0 (0,5-1,6)	0,776
*HAQ-DI >1, n (%)	14 (50,0)	19 (41,3)	0,465

Referans aralığı: RF; 0-20 IU/mL, ACPA; 0-5 U/mL, *Hastanın son kontrol ziyaret değerleri

ACPA: Antisiklik sitrülüne peptid, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Hastalık aktivite skoru28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HAQ-DI: Sağlık değerlendirme anketi-engellilik indeksi, IQR: Çeyrekler arası aralık, RA: Romatoid artrit, RF: Romatoid faktör, SS: Standart sapma, VAS: Görsel analog skala

RA hastalarında, kronik enflamasyon, eklem dışı diğer organ tutulumları ve kullanılan ilaçlara bağlı, komorbidite sıklığı artmıştır. Yaş ve komorbiditelerin varlığı hekimlerin ilaç seçimini ve tedavi hedeflerini etkileyebilir. Etkin şekilde tedavi edilemeyen hastalarda, eklem hasarı ve buna bağlı eklem protezi ihtiyacı daha fazla olabilir. Diz ve kalça protezi yapılan RA'lı hastaların Charlson komorbidite indeksi ile değerlendirildiği bir çalışmada tüm hastaların en az bir komorbiditesi olduğu bildirilmiştir.^[6] Bizim çalışmamızda da protezi olan hastaların komorbiditesi protezi olmayanlara göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. RA hastalarında aşırı kilo ve obezitenin toplam eklem replasmanı sayısı ile ilişkili olduğu,^[17] yaşlı ve obez RA hastalarında büyük eklem cerrahisi riskinin arttığı bildirilmiştir.^[12] Aşırı kilolu RA hastalarında diz protezi gereksinimi fazlayken benzer sonuçlar kalça eklemi için gösterilememiştir.^[18,19] Bizim çalışmamızda da hem obezite oranları hem de ortalama VKİ değerleri diz protezi olan RA hastalarında kalça protezi olanlara göre daha fazlaydı. Bu durum obeziteye bağlı diz osteoartriti ve dejeneratif eklem hastalığı ile ilişkili olabilir. Hastalık aktivasyonunun bir göstergesi olan ESH'de protezi olan hastalarda yüksekti. Hastalık aktivasyonunun dışında protezi olan hastalarda kadın cinsiyetin, yaşın ve komorbiditenin fazla olması bu farkın nedenleri arasında yer alabilir.

RA hastalık aktivitesi ve tedavi cevabının değerlendirilmesinde kullanılan kompozit indekslerde, etkilenen (hassas ve şiş) eklem sayısı ana kriterlerden biridir. Kalça ve diz gibi büyük eklemlerin enflamasyonunun, aktif eklem sayısal etkisi az olsa da, büyük eklem tutulumuna bağlı sistemik enflamatuvar yanıtın daha yüksek olması ve fonksiyonel değerlendirmeleri daha çok etkilemeleri nedeniyle kompozit aktivite ve fonksiyonel indeksleri etkileyebilirler.^[5,20] Diz ve kalça protez cerrahisi sonucu hem sinovektomi ile enflamasyon miktarının azaltılması hem de dejeneratif ve patolojik eklem kırıkdağının temizlenmesi ile hastalık aktivitesinin azaltılabileceği ve ilaç etkinliğinin artabileceği bildirilmiştir.^[20] Bazı çalışmalarda da RA hastalarında eklem cerrahisi sonrası, özellikle total artroplasti sonrası, CRP, ESH, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hasta global-VAS gibi hastalık aktivite değerlendirilmesi için kullanılan bileşenlerin tümü veya bazılarında azalma bildirilmiştir. Bu çalışmalarda fonksiyonel değerlendirme skorlarındaki iyileşme ise hastalık aktivitesi kadar belirgin değildir.^[21,22] Çalışmamızda, hastaların son kontrol ziyaretlerindeki DAS28-ESH hastalık aktiviteleri, ve HAQ-DI fonksiyonel değerlendirmeleri protezi olan hastalarda protezi olmayan hastalara göre daha kötüydü, kalça ve diz protezi hastaları arasında ise benzer bulundu. Protezi olan hastaların daha yaşlı, hastalık sürelerinin daha uzun ve

komorbiditelerinin daha fazla olması, hem hastalık aktivitesi hem de fonksiyonel skorlarının yüksek olmasıyla ilişkili olabilir. Ayrıca, protezi olan hastaların yaşlı ve komorbid durumlarının daha fazla olması tedavi hedeflerinin daha esnek olmasına neden olmuş olabilir. Bu çalışmada protezi olan hastaların cerrahi öncesi ve sonrası hastalık aktivitesi ve fonksiyonel değerlendirmeleri yapılmadığından, eklem cerrahisinin olumlu etkileri tam olarak değerlendirilmemiş olabilir.

RA hastalarında hastalık aktivitesinin VAS skorları ile değerlendirildiği büyük bir çalışmada hasta ağrı-VAS ve hasta global-VAS skorları üzerine diz eklem hasarının kalça eklem hasarından daha fazla etkisi olduğu gösterilmiş.^[23] Çalışmamızda diz protezi olan hastaların yorgunluk-VAS skoru kalça protezi olan hastalardan daha fazlaydı. RA hastalarında yorgunluk ve obezite arasındaki pozitif ilişki daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.^[24,25] Diz protezi olan hastalarımızda obezitenin fazla olması yorgunluk-VAS skorlarını yüksek bulmamızın bir nedeni olabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu retrospektif çalışmada sadece biyolojik tedavi alan RA hastalarının olması ile hastalık seyri ağır olan bir grubun değerlendirilmesi ve tüm kohortun çalışmaya dahil edilememesi tüm RA hastalarına genellemeyi engeller. Ayrıca hastaların protez cerrahi tarihlerinin net olarak bilinmemesi nedeniyle; protez cerrahisi sonrası izlem süreleri, protez cerrahisi öncesi hastalık aktivite ve fonksiyonel değerlendirmelerin olmaması ile biyolojik tedavi zamanlaması, tipi, değişimi ve sayısı ile ilgili de tam olarak değerlendirme yapılamaması kısıtlılıklarımız arasındadır.

Sonuç

Biyolojik tedavi altında protezi olan ve protezi olmayan RA hastalarında farklı klinik ve demografik özellikler olabilir. RA hastalık süresinin >15 yıl olması ve komorbidite sayısı protez cerrahisi için risk faktörüdür. Protezi olan hastaların, hastalık aktivitesi ve fonksiyonel skorlarının daha yüksek olması bu gruptaki hastaların daha yaşlı, komorbiditelerinin ve kadın hasta oranının fazla olmasına bağlı olabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Hastanesi etik kurul onayı alınmıştır (etik kurul onay numarası: KA-17058).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.A., U.K., L.K., Dizayn: B.A., U.K., L.K., Veri Toplama veya İşleme: B.A., E.C.E., A.E., A.S., Analiz veya Yorumlama: B.A., A.E., A.S., U.K., S.K., İ.E., L.K., Literatür Arama: B.A., E.C.E., A.E., A.S., L.K., Yazan: B.A., E.C.E., A.E., A.S., U.K., S.K., İ.E., L.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Burn E, Edwards CJ, Murray DW, et al. Lifetime risk of knee and hip replacement following a diagnosis of RA: findings from a cohort of 13 961 patients from England. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1950-4.
2. Pantos PG, Tzioufas AG, Panagiotakos DB, Soucacos PN, Moutsopoulos HM. Demographics, clinical characteristics and predictive factors for total knee or hip replacement in patients with rheumatoid arthritis in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:195-200.
3. Wolfe F, Zwillich SH. The long-term outcomes of rheumatoid arthritis: a 23-year prospective, longitudinal study of total joint replacement and its predictors in 1,600 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1072-82.
4. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023-38.
5. Drossaers-Bakker KW, Kroon HM, Zwinderman AH, Breedveld FC, Hazes JM. Radiographic damage of large joints in long-term rheumatoid arthritis and its relation to function. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:998-1003.
6. Liao CY, Chan HT, Chao E, Yang CM, Lu TC. Comparison of total hip and knee joint replacement in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a nationwide, population-based study. *Singapore Med J* 2015;56:58-64.
7. Pope JE, Khanna D, Norrie D, Ouimet JM. The minimally important difference for the health assessment questionnaire in rheumatoid arthritis clinical practice is smaller than in randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2009;36:254-9.
8. Armagan B, Sari A, Erden A, et al. Starting of biological disease modifying antirheumatic drugs may be postponed in rheumatoid arthritis patients with multimorbidity: Single center real life results. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e9930.
9. Kilic L, Erden A, Sener YZ, et al. Rituximab Therapy in Renal Amyloidosis Secondary to Rheumatoid Arthritis. *Biomolecules* 2018;8:136.
10. Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1252-5.
11. Morris JA, Shochat SJ, Smith EI, et al. Biological variables in thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Surg* 1995;30:296-302; discussion -3.
12. Richter MD, Crowson CS, Matteson EL, Makol A. Orthopedic Surgery Among Patients With Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study to Identify Risk Factors, Sex Differences, and Time Trends. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:1546-50.
13. Singh JA, Vessely MB, Harmsen WS, et al. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969-2008. *Mayo Clin Proc* 2010;85:898-904.
14. Nishino J, Tanaka S, Matsui T, et al. Prevalence of joint replacement surgery in rheumatoid arthritis patients: cross-sectional analysis in a large observational cohort in Japan. *Mod Rheumatol* 2009;19:260-4.
15. da Silva E, Doran MF, Crowson CS, O'Fallon WM, Matteson EL. Declining use of orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? Results of a long-term, population-based assessment. *Arthritis Rheum* 2003;49:216-20.
16. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Rheumatoid factor determines structural progression of rheumatoid arthritis dependent and independent of disease activity. *Ann Rheum Dis* 2013;72:875-80.
17. Wolfe F, Michaud K. Effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1471-9.
18. Garcia-Poma A, Segami MI, Mora CS, et al. Obesity is independently associated with impaired quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1831-5.
19. Anandacoomarasamy A, Franssen M, March L. Obesity and the musculoskeletal system. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:71-7.
20. Wakabayashi H, Hasegawa M, Yoshida K, Nishioka K, Sudo A. Hip score and disease activity correlation in patients with rheumatoid arthritis after total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2013;37:1245-50.
21. Momohara S, Inoue E, Ikari K, et al. Efficacy of total joint arthroplasty in patients with established rheumatoid arthritis: improved longitudinal effects on disease activity but not on health-related quality of life. *Mod Rheumatol* 2011;21:476-81.
22. Yonemoto Y, Okamura K, Kaneko T, et al. Effect of total knee arthroplasty on other joints in patients with rheumatoid arthritis evaluated by 18-FDG-PET. *Int J Rheum Dis* 2017;20:702-7.
23. Tanaka E, Saito A, Kamitsuji S, et al. Impact of shoulder, elbow, and knee joint involvement on assessment of rheumatoid arthritis using the American College of Rheumatology Core Data Set. *Arthritis Rheum* 2005;53:864-71.
24. Katz P, Margaretten M, Trupin L, Schmajuk G, Yazdany J, Yelin E. Role of Sleep Disturbance, Depression, Obesity, and Physical Inactivity in Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:81-90.
25. Feldthusen C, Grimby-Ekman A, Forsblad-d'Elia H, Jacobsson L, Mannerkorpi K. Explanatory factors and predictors of fatigue in persons with rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *J Rehabil Med* 2016;48:469-76.

Romatoid artrit hastalarında serum gebelikle ilişkili plazma protein-A düzeylerinin incelenmesi

Evaluation of serum pregnancy associated plasma protein-A levels in patients with rheumatoid arthritis

● Murat Torgutalp¹, ● Özlem Ceylan Doğan², ● Mücteba Enes Yayla¹, ● Didem Şahin Eroğlu¹,
● Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer¹, ● Serdar Sezer¹, ● Emine Gözde Aydemir Gülöksüz¹, ● Tahsin Murat Turgay¹,
● Gülay Kınıklı¹, ● Aşkın Ateş¹

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

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Romatoid artrit (RA), enflamatuvar artrit ile karakterize kronik bir hastalıktır. Koroner arter hastalığı (KAH) RA hastalarında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A), KAH hastalarında kardiyovasküler olayları bağımsız olarak öngördüren çinko bağlayıcı bir metaloproteinaz olup, PAPP-A düzeyinin enflamatuvar hastalıklarda artmış hastalık aktivitesi ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmada RA'da serum PAPP-A düzeyini ve hastalık aktivite parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: Toplam 55 RA hastasının klinik (hastalık aktivite skoru-DAS28), laboratuvar [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein] ve ultrasonografik değerlendirmesi yapıldı. RA hastaları DAS28-ESH düzeylerine göre iki alt gruba ayrıldı; grup 1 (DAS-28<3,2), grup 2 (DAS28≥3,2). Kırk dört sağlıklı kontrolden alınan serum örnekleri eş zamanlı olarak çalışıldı.

Bulgular: RA hastalarının serum PAPP-A düzeyleri sağlıklı kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 0,53±0,17 mIU/L, 0,43±0,15 mIU/L; p=0,003). Bu gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Grup 1 (n=26) ve grup 2'nin (n=29) PAPP-A düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (sırasıyla 0,53±0,16 ve 0,52±0,17; p=0,88). Serum PAPP-A düzeyleri ve hastalık aktivite parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu.

Sonuç: Sonuç olarak, RA'lı hastalarda PAPP-A düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulduk. Hastalık aktivite parametreleri ile anlamlı bir ilişki bulamadık. RA'da artmış PAPP-A düzeylerinin patofizyolojik yolları halen belirsizliğini korumaktadır. PAPP-A seviyesinin, özellikle birlikte KAH olan RA hastalarında, hastalığın ilerlemesindeki rolünü daha iyi aydınlatmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, gebelikle ilişkili plazma proteini-A, PAPP-A, aktivite

Abstract

Objective: Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic disorder characterized by inflammatory arthritis. Coronary artery diseases (CADs) are important reason for mortality in RA. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) is independently related to cardiovascular events in patients with CAD and it could be a sensitive biomarker of disease activity in inflammatory diseases. In this study, we aimed to measure serum PAPP-A level and assess the association with disease activity parameters in patients with RA.

Methods: A total of 55 RA patients underwent to clinical (disease activity score-DAS28), laboratory [erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein], and ultrasound examinations. RA patients were divided into two subgroups according to their DAS28-ESR; group 1 (DAS-28<3.2), group 2 (DAS28≥3.2), respectively. Forty-four healthy controls were simultaneously studied.

Results: The serum PAPP-A levels of the RA patients were significantly higher than those of healthy controls (0.53±0.17 mIU/L, 0.43±0.15 mIU/L, respectively; p=0.003). Distribution of age and gender between these groups were similar. We found no statistically significant difference between group 1 (n=26) and group 2 (n=29) in PAPP-A levels, 0.53±0.16 and 0.52±0.17 respectively. p=0.88. And also, the data showed no statistically significant relationship between serum PAPP-A levels and disease activity parameters.

Conclusion: In conclusion, PAPP-A levels were higher in patients with RA in comparison to controls, but there was no significant correlation with disease activity. Pathophysiological pathways of increased PAPP-A in RA are unclear. Further studies are required to better elucidate the role of PAPP-A level in RA, especially in patients who have concomitant CAD.

Keywords: Rheumatoid arthritis, pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A, activity

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Murat Torgutalp, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 555 810 98 89 E-posta: mtorgutalp@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4600-9484

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 17.07.2020

Atıf / Cite this article as: Torgutalp M, Doğan ÖC, Yayla ME, Şahin Eroğlu D, Keleşoğlu Dinçer AB, Sezer S, Aydemir Gülöksüz EG, Turgay TM, Kınıklı G, Ateş A. Romatoid artrit hastalarında serum gebelikle ilişkili plazma protein-A düzeylerinin incelenmesi. Ulus Romatol Derg 2020;12(2):45-50

©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), sinovyal dokunun iltihabı ve hiperplazisi ile karakterize otoimmün bir hastalık olup, tedavi edilmediği takdirde kıkırdak hasarı, kemikte erozyonlar, destrüksiyon, geri dönüşümsüz eklem hasarı ve fonksiyonel kayıp ile seyredabilen kronik seyirli, sistemik bir hastalıktır.^[1,2] Hastalık karmaşık bir patogeneze sahip olup, etiolojisinde genetik, hormonal, çevresel ve enfeksiyöz faktörler suçlanmaktadır ve enflamasyonun seyri sırasında sinovyal dokuda interlökin (IL)-1, tümör nekrozis faktör-alfa, IL-6 ve osteoklastların aktive olmasını indükleyen büyüme faktörleri gibi birçok sitokin üretilmektedir.^[3]

Gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A), gebelikte plasentadan salınan bir heterotetramer protein kompleksi olup bir disülfid köprüsü yoluyla bağlanan iki alt birimden oluşan yüksek moleküler ağırlıklı bir metalloproteinazdır.^[4] PAPP-A biyoaktif insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) IGF-bağlayıcı proteinlerden salınmasında önemli bir role sahip olup bu süreçte, ateroskleroz gelişimini dolaylı olarak artırarak koroner kalp hastalıkları için önemli bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır.^[5-7] Yapılan çalışmalarda, stabil olmayan aterosklerotik plaklarda PAPP-A konsantrasyonlarının artmış olduğu ve akut koroner sendromlu hastalardaki serum PAPP-A düzeylerinin normal popülasyona göre çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir.^[8-10] Bu nedenle diabetes mellitus, psoriasis, kronik böbrek hastalığı gibi enflamasyon ve artmış ateroskleroz ile seyreden birçok hastalıkta, serum PAPP-A düzeylerinin erken evre aterosklerozun saptanması için invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^[11-13]

Yapılan çalışmalarda, RA tanısı olan hastaların normal popülasyona göre daha fazla ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık ve mortalite riski taşıdığı gösterilmiştir.^[14-17] Bu bağlamda RA'lı hastalarda koroner arter hastalığının (KAH) önlenmesinde erken tanı konulması, geleneksel risk faktörlerinin agresif yönetimi ve etkili hastalık kontrolü sağlamak önem kazanmaktadır.^[18,19] Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak RA'da gözlenen kronik enflamasyonun ateroskleroz ve direkt vasküler endotel hasarının gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.^[20,21] İltihaplı aterosklerotik plaklarda T hücre ve dendritik hücreleri içeren anormal adaptif immün yanıtlar tarif edilmiş olup, bu anormalliklerin iltihabi sinovyal membranda karşılaşılanlara benzer olduğu ve bu değişikliklerin anti siklik sitrüline peptit antikorları (ACPA) pozitif olan RA'lı hastalarda vasküler hasarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir.^[22]

Bu amaçla, bu çalışmada, RA hastalarında serum PAPP-A düzeylerinin hastalık şiddeti ve süresi ile korelasyonunun incelenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)^[23] sınıflama kriterlerini karşılayan 55 RA hastası ile yaş ve cinsiyet dağılımı uyumlu olan 44 sağlıklı kontrol alındı. Hastalık aktivitesini ve biyokimyasal parametreleri etkileyebilen eşlik eden başka bir romatolojik hastalığı, kronik iskemik vasküler hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabeti, kontrolsüz hipertansiyonu, kronik böbrek veya karaciğer hastalığı, aktif enfeksiyonu, ciddi obezitesi [vücut kitle indeksi (VKİ) >35 kg/m²], bilinen hiperlipidemisi olanlar ve anti-hiperlipidemik ilaç kullananlar ve bilinen malignitesi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Her iki grubun yaşları, cinsiyet ve VKİ'leri kaydedildi.

Çalışmaya etik kurul onamı alınmasını takiben hasta alınmaya başlandı (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik Kurul onam numarası: 08-514-18) ve çalışma Helsinki Bildirgesi'nin kurallarına göre yürütüldü. Tüm hasta ve kontrollerden aydınlatılmış onam formu alındı.

Klinik ve Enflamatuvar Parametreler

Hastalar için hastalık süresi, ilaçlar, sabah sertliği ve sigara içme durumu gibi klinik bilgiler kaydedildi. Hastaların fizik muayeneleri poliklinik ziyareti sırasında değerlendiren doktorları tarafından yapıldı, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) verileri kaydedildi. Hasta genel değerlendirmesi görsel ağrı skalası^[24] kullanılarak yapıldı. Hastalık aktivitesi hastalık aktivite skoru-28 (DAS-28), klinik hastalık aktivite indeksi (CDAI) ve basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (SDAI) kullanılarak değerlendirildi. DAS28-ESH skoruna göre hastalar iki gruba ayrılarak değerlendirme yapıldı; DAS28-ESH <3,2 (remisyonda olan ve düşük hastalık aktivitesinde olanlar) ve DAS28-ESH ≥3,2 (orta ve yüksek hastalık aktivitesinde olanlar).

Laboratuvar Analizleri

Serum numuneleri, kas iskelet ultrasonografi (US) incelemesinin yapıldığı gün aynı saatte toplandı. Hastalardan ve kontrollerden 12 saatlik açlık sonrasında, oturur pozisyonda venöz kan örneği (5 mL) alındı ve takip eden 30 dakikalık süre içinde 2.500 g'de 15 dakika santrifüj edildi. Kan

örnekleri analiz zamanına kadar -80 °C’de saklandı. Serum PAPP-A seviyeleri, elektrokemilüminesans immünasay ile ölçüldü (Beckman Coulter Diagnostics). Total kolesterol, yüksek dansiteli kolesterol (HDL) ve trigliserid düzeyleri kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Düşük dansiteli kolesterol (LDL) (Friedewal formülü ile; total kolesterol - [HDL kolesterol+(trigliserid/5)] hesaplandı. ESH, Westergren yöntemi (mm/saat), CRP nefelometrisi (mg/L) kullanılarak ölçüldü. Lokal laboratuvarın sonuçlarına göre <5 mg/L’nin altındaki CRP değerleri normal olarak kabul edildi. ACPA ve romatoid faktör (RF) seviyesi, standart ELISA kitleri kullanılarak belirlendi.

Ultrasonografik Değerlendirme

US inceleme, yüksek hassasiyetli ultrason ekipmanı Esaote Mylab 70 cihazı (Esaote S.p.A., Genova, İtalya) kullanılarak, 6-18 MHz frekans ile gerçekleştirildi. Önceden ayarlanmış ayarlar power doppler (PD) sinyal aktivitesini değerlendirmek için kullanıldı. US değerlendirmeleri iki yıllık deneyimli bir sonografi uzmanı tarafından, hastanın klinik durumundan habersiz bir şekilde yapıldı. US incelemesi için Alman US7 skoru uygulandı.^[25] Bunun için baskın olarak etkilenen el ve ayağın; el bileği, 2. ve 3. metakarpofalangeal (MKF2 ve MKF3), 2. ve 3. proksimal interfalangeal (PIF2 ve PIP3), ve 2. ve 5. metatarsofalangeal (MTF2 ve MTF5) eklemleri olmak üzere toplamda yedi eklem değerlendirildi. Bu eklemlerde sinovit (gri skala-GS sinovit ve PD sinovit), tenosinovit (GS tenosinovit ve PD tenosinovit) ve kemik erozyon varlığı semikantitatif yöntemle değerlendirildi.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmeler, SPSS sürüm 21 istatistik yazılımı (Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Veriler aksi belirtilmedikçe ortalama ± standart sapma olarak tanımlandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu kontrol etmek için analitik (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi) ve görsel (histogramlar, olasılık grafikleri) yöntemler kullanıldı. Farklı gruplardaki oranları analiz etmek için ki-kare veya Fisher’in testi kullanıldı. Sayısal değişkenler için gruplar arasındaki farklar analiz edilirken bağımsız gruplar t-testi (veya parametrik olmayan karşılığı olan Mann-Whitney U testi) kullanıldı. DAS28-ESH ≥3,2, DAS28-ESH <3,2 ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırma için One-Way ANOVA testi, Post-hoc test olarak ise Tukey testi kullanıldı. Serum PAPP-A ve diğer değişkenler arasındaki korelasyonları değerlendirmek için Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. P değeri 0,05’in altında olan karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Hasta ve Kontrol Grubunun Genel ve Laboratuvar Özellikleri

Çalışmaya, 55 RA hastası ve 44 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 99 kişi alındı. RA grubunun ortalama hastalık süresi 13,4±7,9 yıldır. Yaş ortalamaları hasta grubunda 57,8±9,2 yıl, kontrol grubunda 54,9±10,1 yıl olarak belirlendi ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,14). RA hastalarının 40’ı (%72,7) kadın cinsiyet iken, kontrol grubunda bu sayı 30 (%68,8) idi (p=0,62). RA hastaları ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda VKİ, serum trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyleri açısından herhangi bir fark saptanmamış olup Tablo 1’de p değerleri ile beraber sunulmuştur. Serum PAPP-A düzeyleri RA grubunda 0,53±0,17 mIU/L, kontrol grubunda 0,43±0,15 mIU/L olarak saptanmış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,003) (Tablo 1). Kadın ve erkek hastalar arasında serum PAPP-A düzeyleri açısından herhangi bir farklılık saptanmadı (sırasıyla 0,53±0,18 ve 0,52±0,14; p=0,94).

Serum PAPP-A Düzeylerinin Hastalık İlişkili Faktörlerle İlişkinin İncelenmesi

RA hastaları iki gruba ayrılarak incelendiğinde, DAS28-ESH <3,2 ve DAS28-ESH ≥3,2 olan gruplardaki serum PAPP-A düzeyleri sırasıyla 0,53±0,16 ve 0,52±0,17 olarak saptanmış olup, yapılan Post-hoc analizde bu değerler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek olarak tespit edildi (karşılaştırmalardaki p değerleri sırası ile 0,031 ve 0,039), bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 1). ACPA pozitif hastalarda serum PAPP-A düzeyi 0,52±0,18, ACPA negatif hastalarda ise 0,55±0,15 olarak saptanmışken, RF pozitif hastalarda 0,53±0,17 RF negatif olanlarda ise

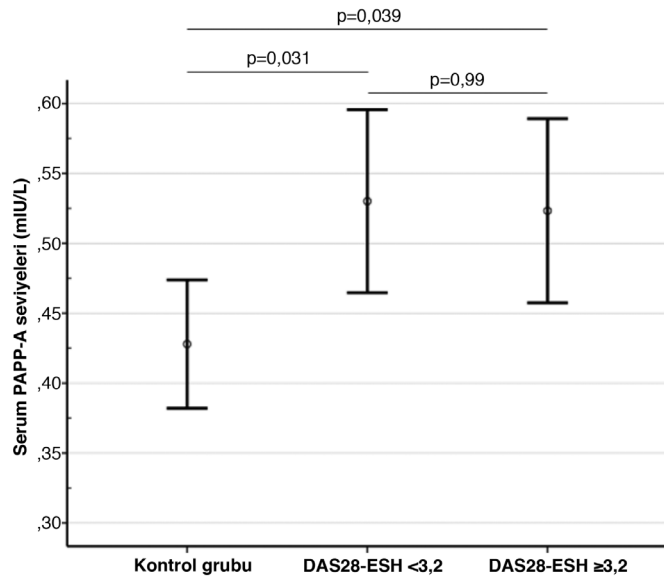
Tablo 1. Romatoid artrit ve kontrol grubunun demografik özellikleri, lipit profilleri ve serum PAPP-A seviyelerinin karşılaştırılması

Parametre	RA grubu (n=55)	Kontrol grubu (n=44)	p değeri
Yaş, yıl (ortalama ± SS)	57,8±9,2	54,9±10,1	0,14
Cinsiyet, kadın, n (%)	40 (72,7)	30 (68,2)	0,62
VKİ, kg/m ²	29,7±6,1	27,4±7,4	0,11
Sigara öyküsü, n (%)	20 (36)	17 (38)	0,65
Hastalık süresi, yıl	13,4±7,9	-	-
Trigliserid, mg/dL	158,5±90,4	156,3±87,4	0,90*
Total kolesterol, mg/dL	218,9±45,5	218,8±44,2	0,98
HDL-kolesterol, mg/dL	47,8±9,6	46,6±10,1	0,54
LDL-kolesterol, mg/dL	138,8±31,4	140,5±33,5	0,79
PAPP-A, mIU/L	0,53±0,17	0,43±0,15	0,003

HDL: Yüksek dansiteli kolesterol, LDL: Düşük dansiteli kolesterol, PAPP-A: Gebelikte ilgili plazma protein-A, RA: Romatoid artrit, SS: Standart sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi, *Mann-Whitney U testi

0,52±0,17 olarak saptandı, her iki karşılaştırma da istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşmadı (p değerleri sırasıyla 0,50 ve 0,91 olarak hesaplandı).

Serum PAPP-A düzeyleri ve RA'da hastalık aktivitesi göstergesi olarak kullanılan ESH, CRP gibi laboratuvar parametreleri, DAS28-ESH, DAS28-CRP, CDAI, SDAI gibi kompozit hastalık aktivite indeksleri ve US7 skoru ile değerlendirilen US aktivite parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı tespit edildi (Tablo 2). Bununla birlikte hastalık süresi ile serum PAPP-A düzeyleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (r=0,360, p=0,007) (Tablo 2).



Şekil 1. Hasta ve kontrol grupları arasında serum PAPP-A düzeyleri
DAS28: Hastalık aktivite skoru 28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, PAPP-A: Gebelikle ilgili plazma protein-A

Tablo 2. Serum PAPP-A seviyeleri ve hastalık aktivite parametreleri arasındaki korelasyon analizi

	PAPP-A	
	r	p
ESH	-0,062	0,652
CRP	-0,120	0,384
DAS28-ESH	0,045	0,742
DAS28-CRP	0,030	0,828
CDAI	0,074	0,590
SDAI	-0,098	0,476
VAS (0-100)	-0,093	0,500
Gri skala US	0,072	0,600
Power Doppler US	0,167	0,222
US7 skoru	0,111	0,419
Hastalık süresi	0,360	0,007

CDAI: Klinik hastalık aktivite indeksi, CRP: C-reaktif protein, DAS: Hastalık aktivite skoru, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, PAPP-A: Gebelikle ilgili plazma protein-A, SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi, US: Ultrasonografi, VAS: Visual ağrı skalası

Tartışma

RA'nın patogenezi hala net bir şekilde ortaya konulamamıştır. Hastalık patogenezi ile bilgiler yavaş yavaş netlik kazansa da, mevcut bilgilerimize göre RA T ve B hücrelerinin aracılık ettiği multifaktöriyel ve multigenetik bir hastalıktır.^[2] Buna ek olarak, yapılan son çalışmalar RA'nın sadece eklem ile sınırlı olmadığını, çeşitli komorbiditelere de neden olan sistemik bir hastalık olduğunu göstermekte olup, genel popülasyonla karşılaştırıldığında, RA tanısı olan hastalarda kardiyovasküler olay (inme, ateroskleroz, miyokart enfarktüsü, KAH ve endotel disfonksiyonu gibi) görülme sıklığı, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden (hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabet, metabolik sendrom, obezite gibi) bağımsız olarak arttığını ortaya koymuştur.^[14-21] Bu durum hem ateroskleroz hem de RA'daki benzer immünolojik patogeneze atfedilmiştir.^[20,21] T hücreleri, hücreler arası yapışma molekülleri başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin aracılığı ile etki yapmak suretiyle dendritik hücreler, makrofajlar ve synoviyal hücrelerle etkileşime girerek aterosklerozda önemli rol oynayan düz kas hücrelerinin uyarılmasına, oksidasyonun artmasına ve bunun sonucu olarak koroner arterlerde erken kalsifikasyonun gelişmesine neden olurlar.^[2,20,21] Gerek RA gerekse aterosklerozda, her iki durumda da, salınan kemokinler ve sitokinler iltihabı başlatarak etki gösterirler. Bu nedenle, RA olan hastalarda çeşitli nedenlerle gelişebilen kardiyak tutulumu ve aterosklerozu tespit etmek için bir tarama yöntemine ihtiyaç vardır.

PAPP-A, hamile kadınların plasentasından salınan bir metalloproteinazdır.^[4] Yapılan çalışmalar PAPP-A'nın ateroskleroz patogenezinde önemli bir faktör olan IGF-1 üzerinde etkili olduğunu,^[5,6] ve ateroskleroz gelişimi üzerinde önemli bir role sahip olabileceğini göstermiştir.^[8-10] Aso ve ark.^[26] Tip 2 diyabetli hastalarda serum PAPP-A düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık riski arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu raporlamış ve karotis intima media kalınlığı ile korele olduğunu göstererek bu ilişkiyi doğrulamışlardır. Buna ek olarak psoriasis, kronik böbrek hastalığı gibi artmış ateroskleroz ile seyreden birçok hastalıkta, serum PAPP-A düzeylerinin erken evre aterosklerozun saptanması için invaziv olmayan bir belirteç olarak kullanılabilirliğini gösteren çalışmalar mevcuttur.^[11-13]

Mevcut bilgilerimize göre bu çalışma RA hastalarında serum PAPP-A düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada, RA hastalarında erken evre aterosklerozun tespit edilmesi için potansiyel bir invaziv olmayan belirteç olarak serum PAPP-A düzeylerini inceledik. Ek olarak, bu kolay ulaşılabilen ve oldukça ucuz belirtecin komorbiditelerin saptanması için bir tarama testi olarak kullanılmasının anlamlı olup olmadığını araştırdık. Bunu yapmak için,

kardiyovasküler hastalık riskini artırabilecek tüm potansiyel faktörleri hariç tuttuktan sonra eşit olarak eşleştirilmiş hasta ve kontrol gruplarını oluşturduk. Sonuçlarımıza göre serum PAPP-A düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu iki grup arasında VKİ ve kan lipit seviyeleri gibi ateroskleroza yatkınlık oluşturduğu bilinen parametreler açısından herhangi bir fark yoktu. DAS28-ESH'ye göre düşük ve yüksek hastalık aktivitesine sahip olan hasta grupları arasında PAPP-A düzeyleri açısından herhangi bir fark saptamadık, bununla birlikte klinik, laboratuvar ve US olarak değerlendirilen hastalık aktivite parametreleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığını gösterdik. Ancak yüksek serum PAPP-A düzeyleri ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu nedenle, yüksek serum PAPP-A düzeylerinin, özellikle uzun hastalık süresi olan RA hastalarında, hastalık aktivitesi, kan lipit değerleri, VKİ gibi ateroskleroza artırabilecek faktörlerden bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ve ateroskleroz yatkınlığı için oldukça anlamlı olabileceğini indirekt yolla göstermiş olduk.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Aterosklerozun indirekt yolla gösterilebilmesi için koroner arter kalsiyum skoru veya karotis intima media kalınlığının ölçümü gibi daha basit valide edilmiş yöntemler kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu yöntemlerden herhangi birini kullanmamış olmamız en önemli kısıtlılık olarak durmaktadır. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise, çalışmamızın kesitsel bir çalışma olması nedeni ile PAPP-A'nın prospektif olarak ateroskleroz gelişimindeki rolünün değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Çalışma popülasyonunda kontrolsüz hipertansiyon bulunmamakla beraber, hipertansiyon sıklığı kayıt edilmediği için bu bilginin verilmemiş olması kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Hastalıklı kontrol olmaması ve tedavi ile ilişkisinin değerlendirilmemiş olması diğer kısıtlılıklar arasında yer almaktadır.

Sonuç

RA hastalarının kardiyovasküler hastalığa daha yatkın olması nedeni ile bu hasta grubunda ateroskleroza daha erken tespit etmek için pratik bir tarama belirteci ihtiyacı vardır. Bu çalışma, serum PAPP-A düzeylerinin RA hastalarında kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve erken aterosklerozun saptanması için ucuz ve temel bir belirteç olarak kullanılabileceğini indirekt yolla da olsa göstermiş olup, buna ek olarak, PAPP-A ve RA arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır. Daha çok sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalarla, PAPP-A'nın ateroskleroz ile direkt ilişkisinin ortaya konması gerekmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmaya etik kurul onam alınmasını takiben hasta alınmaya başlandı (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar Etik Kurul onam numarası: 08-514-18) ve çalışma Helsinki Bildirgesi'nin kurallarına göre yürütüldü.

Hasta Onayı: Tüm hasta ve kontrollerden aydınlatılmış onam formu alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.G.A.G., D.Ş.E., Ö.C.D., M.E.Y., Konsept: M.T., Dizayn: M.T., Veri Toplama veya İşleme: M.T., A.B.K.D., S.S., T.M.T., Analiz veya Yorumlama: A.B.K.D., S.S., G.K., A.A., Literatür Arama: M.T., G.K., A.A., Yazan: M.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. FitzGerald O, Soden M, Yanni G, Robinson R, Bresnihan B. Morphometric analysis of blood vessels in synovial membranes obtained from clinically affected and unaffected knee joints of patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 1991;50:792-6.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023-38.
3. Noack M, Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 2017;39:365-83.
4. Steffensen LB, Conover CA, Oxvig C. PAPP-A and the IGF system in atherosclerosis: what's up, what's down? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019;317:H1039-49.
5. Okura Y, Brink M, Zahid AA, Anwar A, Delafontaine P. Decreased expression of insulin-like growth factor-1 and apoptosis of vascular smooth muscle cells in human atherosclerotic plaque. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1777-89.
6. Patel VA, Zhang QJ, Siddle K, et al. Defect in insulin-like growth factor-1 survival mechanism in atherosclerotic plaque-derived vascular smooth muscle cells is mediated by reduced surface binding and signaling. *Circ Res* 2001;88:895-902.
7. Sivanandam AS, Mohan S, Kita H, et al. Studies on regulation of IGF (insulin-like growth factor)-binding protein (IGFBP) 4 proteolysis by pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in cells treated with phorbol ester. *Biochem J* 2004;379:57-64.
8. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1022-9.
9. Cirillo P, Cimmino G, Conte S, et al. Relationship between Pregnancy-associated Plasma Protein-A and tissue factor levels in

- the coronary circulation of patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2018;258:14-6.
10. Gutiérrez-Leonard H, Martínez-Lara E, Fierro-Macías AE, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) as a possible biomarker in patients with coronary artery disease. *Ir J Med Sci* 2017;186:597-605.
 11. Li WP, Neradilek MB, Gu FS, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A is a stronger predictor for adverse cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome in type-2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:45.
 12. Polat M, Bugdayci G, Sahin A, Kaya H, Sezer T, Ozturk S. Can pregnancy-associated plasma protein-A be a marker for the assessment of atherosclerosis risk in patients with chronic plaque psoriasis? *Postepy Dermatol Alergol* 2016;33:340-4.
 13. Nilsson E, Cao Y, Lindholm B, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A predicts survival in end-stage renal disease-confounding and modifying effects of cardiovascular disease, body composition and inflammation. *Nephrology dialysis transplantation official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2018;33:971-7.
 14. Crowson CS, Liao KP, Davis JM, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013;166:622-8.
 15. Douglas KMJ, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348-53.
 16. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.
 17. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.
 18. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76:17-28.
 19. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
 20. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1580-5.
 21. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Interaction between oxidative stress and high-density lipoprotein cholesterol is associated with severity of coronary artery calcification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1473-80.
 22. Geraldino-Pardilla L, Zartoshti A, Bag Ozbek A, et al. Arterial Inflammation Detected With (18) F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:30-9.
 23. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1580-8.
 24. Domingos J, Ferrão C, Ramalho J, et al. Characteristics of Neuro-Behçet's Disease in a Case-Series from a Single Centre in Northern Portugal. *Eur Neurol* 2015;73:321-8.
 25. Backhaus M, Ohrndorf S, Kellner H, et al. Evaluation of a novel 7-joint ultrasound score in daily rheumatologic practice: a pilot Project. *Arthritis Rheum* 2009;61:1194-1201.
 26. Aso Y, Okumura K, Wakabayashi S, Takebayashi K, Taki S, Inukai T. Elevated pregnancy-associated plasma protein-a in sera from type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: associations with carotid atherosclerosis and toe-brachial index. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5713-7.

Hastaların romatoloji poliklinik randevularına gelmeme sıklığı ve nedenleri

The frequency and reasons of non-attendance of patients to their appointments at a rheumatology outpatient clinic

• Seda Çolak, • Emre Tekgöz, • Muhammet Çınar, • Sedat Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Sağlık Bakanlığına bağlı hastaneler, ağız ve diş sağlığı merkezleri ve aile hekimlerine muayene randevuları için 2010 yılında hayata geçirilmiş Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS) kullanılmaktadır. Bu çalışmada üçüncü basamak bir romatoloji polikliniğine MHRS üzerinden randevu alan hastaların randevuya gelmeme sıklığının ve nedenlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Haziran 2019 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Romatoloji polikliniğine MHRS üzerinden randevu alan fakat randevusuna gelmeyen 197 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve randevusuna gelmeme sebepleri telefon ile öğrenildi.

Bulgular: Randevusuna gelmeyen ve iptal ettirmeyen toplam 197 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 148'i (%75,1) kadın, 49'u (%24,9) erkekti ve ortalama yaşları 51,1±16,2 idi. Yetmiş dört (%37,6) hastaya telefonunu açmadığı için veya sistemde yanlış bir telefon numarası kayıtlı olduğu için ulaşılamadı. Diğer 123 hastanın 55'i (%44,7) işinden, 18'i (%14,6) kendini daha kötü hissettiğinden, 9'u (%7,3) çocuk baktığından, 9'u (%7,3) randevusuna bilerek gitmediğinden, 7'si (%5,7) randevusunu unuttuğundan, 4'ü (%3,3) kendini daha iyi hissettiğinden, 1'i (%0,8) ulaşım probleminden ve 1'i (%0,8) diğer sağlık problemlerinden dolayı randevusuna gelemediğini belirtti.

Sonuç: Romatoloji poliklinik randevularına gelmeme oranı diğer branşlara göre daha azdır. Özellikle hastaların işi sebebi ile izin alamamasından ve hastalığının aktivasyonu sonucunda mobilizasyonunun kısıtlanmasından ötürü randevularına gelmemesi sıklıkla görülmektedir. MHRS sistemine eklenebilecek bilgi sistem uygulamaları ile işverene hastanın randevu bilgileri ile ilgili hatırlatma gönderilmesi randevu gelmeme durumunun önemli ölçüde önüne geçecektir.

Anahtar Kelimeler: Merkezi hekim randevu sistemi, randevu, romatoloji polikliniği

Abstract

Objective: Central Physician Appointment System (CPAS) is being used for creating appointments to be examined in hospitals, oral and dental health centers or by general practitioners since 2010. This study aimed to evaluate the frequency and the causes of non-attendance to appointments in a tertiary rheumatology outpatient clinic.

Methods: One hundred and ninety-seven patients, who created but did not attend an appointment between June 2019 and January 2020 in the rheumatology outpatient clinic of Gülhane Training and Research Hospital, were included in the study. Demographical characteristics and the reasons for non-attendance to the appointments were learned by phone call.

Results: There were 148 (75.1%) female and 49 (24.9%) male patients, whose mean age was 51.1±16.2 years. We could not contact 74 (37.6%) patients due to the wrong phone number or not answering the phone call. The reasons for non-attendance were work-related in 55 (44.7%) patients, feeling too sick in 18 (14.6%) patients, caring for a child in 9 (7.3%) patients, forgetting the appointment in 7 (5.7%) patients, feeling better in 4 (3.3%) patients, a problem about transportation in 1 (0.8%) patient and having another health problem in 1 (0.8%) patient.

Conclusion: The ratio of non-attendance to appointments in the rheumatology outpatient clinic is lower than other departments. The most frequent reasons were neglect of employer and limitation due to the activation of disease. Applications of information systems added to CPAS or an informing message for employers about the appointments of their employees may be useful for preventing non-attendance to appointments.

Keywords: Central physician appointment system, appointment, rheumatology outpatient clinic

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Seda Çolak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Tel.: +90 312 304 39 84 E-posta: sedayurumez@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5703-6739

Geliş Tarihi/Received: 08.07.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 05.08.2020

Atıf / Cite this article as: Çolak S, Tekgöz E, Çınar M, Yılmaz S. Hastaların romatoloji poliklinik randevularına gelmeme sıklığı ve nedenleri. Ulus Romatol Derg 2020;12(2):51-56

©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

Ülkemizde sağlık bakanlığının sağlıkta dönüşüm projeleri kapsamında 2010 yılında hazırlayıp 2011 yılında ülke genelinde yaygınlaştırdığı Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS) üzerinden sağlık bakanlığına bağlı hastanelerden, ağız ve diş sağlığı merkezlerinden ve aile hekimliklerinden muayene olabilmek için randevu alınabilmektedir. Bu sisteme hem telefon ile hem de internet üzerinden erişilebilmektedir.^[1] Hastalar ana dal poliklinik hekimleri tarafından gerekli görülmesi halinde yan dal polikliniklerinin MHRS sistemine eklenmesi sonrası yan dal polikliniklerinden randevu alabilmektedirler. Yan dal polikliniği için MHRS sisteminin açık kalma süresi 3 aydır. Hastanın bu dönemde randevu talep etmemesi halinde sistem kapanacağı için tekrar MHRS sisteminin açılması için ana dal poliklinik muayenesi olması gerekmektedir. MHRS aracılığıyla hastaların bekleme süresi ve iş gücü kaybı azaltılır iken, kaynakların daha verimli kullanılması ile sağlık hizmetinin kalitesinin de artırılması sağlanmaktadır. Ancak hastaların randevularına gelmemesi durumunda hem başka hastaların muayene olma şansı azalacak hem de hekim için zaman kaybına yol açacaktır. Hastanın sağlık durumu, sosyokültürel durumu gibi çok faktörlü nedenlere bağlı olarak hastalar randevularına gelemeyebilirler. Bu çalışmada bir romatoloji polikliniğine MHRS sistemi üzerinden randevu alıp gelmeyen hastaların oranının ve nedenlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi ve Çalışma Dizaynı

Bu çalışma, Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi'nde iki farklı romatoloji öğretim üyesinin görev yaptığı bir romatoloji polikliniğine Haziran 2019-Ocak 2020 tarihleri arasında, MHRS sistemi üzerinden randevu alan fakat randevusuna gelmeyen, 18 yaş üstü hastalar dahil edilerek yapılmıştır. Bu tarihler arasında alınan MHRS randevuları incelenmiştir. Randevusuna gelmeyen hastalara romatoloji uzman doktoru tarafından sistemde kayıtlı telefon numarası aranarak ulaşılmıştır. Telefon görüşmeleri mesai günlerinde saat 09.00 ile 17.00 arasında yapılmıştır. İlk aramada ulaşılamayan telefon numaraları başka bir çalışma gününde tekrar aranmıştır. Aranan kişilere ilk olarak neden arandığına dair bilgilendirme yapılmış, çalışma hakkında bilgi verilmiş ve sözel olarak onamı alınmıştır. Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kişilerin onamları alındıktan sonra demografik bilgileri ve randevusuna gelmemesi ile ilişkili olabilecek sorular yönlendirilmiştir. Arama sırasında hastaya yaşı, öğrenim durumu, mesleği, randevusuna neden gelmediği, hastaneye ulaşım şekli, hastaneye ulaşımının zor mu kolay mı olduğu,

randevusuna yardımıla mı yarımsız mı geldiği, hastanın randevusunu hatırlatması için herhangi bir yöntem kullanıp kullanmadığı sorulmuştur. Randevunun iptal edildiği gün, ay ve saat aralığı ile hastanın bir sonraki poliklinik başvurusu hastane sisteminden elde edilmiştir. Çalışma için Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (karar no: 2020-140) ve Ankara İl Sağlık Müdürlüğü MHRS biriminden (90739940-799-E.888 sayılı yazı) izin alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS versiyon 18 kullanılacaktır. Tanımlayıcı istatistiksel hesaplamalarda ölçülebilen değişkenler için ortalama \pm standart sapma, median (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için frekans ve yüzde (%) kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmamızda, MHRS üzerinden randevu alan 2,972 hastanın 521'i (%17,5) randevusuna gelemeyeceğinden ötürü randevu gününden önce sistem üzerinden randevusunu iptal ettirmişti. Randevusuna gelmeyen ve iptal ettirmeyen 197 (%6,6) hastanın 148'i (%75,1) kadın, 49'u (%24,9) erkekti ve ortalama yaşları 51,1 \pm 16,2 idi. Yetmiş dört hastanın 28'ine (%37,8) telefonunu açmadığı için, 46'sına (%62,2) ise sistemde yanlış bir telefon numarası kayıtlı olduğu için ulaşılamadı. Ulaşılabilen 123 hastanın 114'ü (%92,7) Ankara'da ikamet ederken, 9'u (%7,3) Ankara dışında ikamet etmekteydi. Hastalar ile ilgili diğer demografik veriler Tablo 1'de verilmiştir. Ulaşılan 123 hastanın arasından ankete katılmayı kabul etmeyen hasta olmadı.

Randevusuna gelmeyen hastaların 84'ü (%68,3) hastaneye ulaşımının kolay olduğunu, 78'i (%63,4) toplu taşıma, 45'i (%36,6) ise özel aracı ile hastaneye ulaştığını belirtti. Hastaların 19'u (%15,4) randevusuna neden gelmediğini hatırlayamadı. Randevusuna gelmeyen hastaların nedenlerine bakıldığında en sık neden olarak 55 (%44,7) hasta işi sebebi ile izin alamadığından dolayı gelemediğini belirtti. On sekiz (%14,6) hasta kendini daha kötü hissettiğinden, 9 (%7,3) hasta çocuk baktığından, 9 (%7,3) hasta randevusuna bilerek gitmediğinden, 7 (%5,7) hasta randevusunun zamanını hatırlayamadığından, 4 (%3,3) hasta kendini daha iyi hissettiğinden, 1 (%0,8) hasta ulaşım probleminden ve 1 (%0,8) hasta diğer sağlık problemlerinden dolayı randevusuna gelemediğini bildirdi. Randevu hatırlatma yöntemi olarak hastaların 47'si (%38,2) randevu tarihini not almaktaydı (Tablo 2).

MHRS randevusuna gelmeyen hastaların 34'ü (%17,3) spondiloartrit (SpA), 33'ü (%16,8) romatoid artrit (RA), 22'si

(%11,2) Sjögren sendromu (SS) tanısı ile takip edilmekteydi. Elli dört (%27,4) hastanın ilk başvuru randevusu olduğu ve sonrasında da polikliniğimize başvurmadığı için bilinen bir tanısı yoktu. Kas eklem sistemi yakınmaları ile başvuran fakat klinik muayene bulguları ve tetkikleri sonucunda romatizmal bir hastalık düşünülmeyen 13 (%6,6) hasta vardı (Tablo 3) (Şekil 1).

Tartışma

Türkiye’de sağlık hizmetlerini daha verimli kullanabilmek, verilen hizmetlere daha kolay ulaşabilmek ve hem hekim hem de hasta iş gücü kaybını en aza indirebilmek amacı ile sağlık bakanlığı tarafından sağlıkta dönüşüm projeleri oluşturulmuş ve yürürlüğe konulmuştur. Bu projeler kapsamında en önemlilerinden bir tanesi olan MHRS, 2010 yılında hayata geçirilmiştir. Bu randevu sisteminde aynı yıl içerisinde ALO 182 çağrı merkezi oluşturulmuş, 2011 yılında ise internet üzerinden randevu sistemi devreye girmiştir. 2012 yılında İstanbul’un da sisteme dahil edilmesi ile birlikte MHRS, tüm Türkiye’de aktif olarak hizmet vermeye başlamıştır. 2013 yılında cep telefonları için mobil uygulamaları ile de hizmet verme ağı genişletilmiştir. Böylelikle MHRS, kişilerin sağlık bakanlığına bağlı hastaneler ile ağız ve diş sağlığı merkezleri ve aile hekimlerine ALO 182, internet

ya da MHRS mobil uygulaması üzerinden kendilerine istedikleri hastane ve istedikleri hekimden randevu alabilme olanağı sunmuştur.^[2] Bu sistem hastaneler ve diş sağlığı merkezlerinde hasta kaydı ve muayenesi için saatler öncesinden oluşan yoğunluğu önemli derecede azaltmıştır. Bu yoğunluğun kırılması özellikle immün sistemi baskılı olan hastalarda hastane enfeksiyon sıklığını önemli derecede azaltacak, ayrıca saatler öncesinden hasta ve yakınlarının sağlık merkezlerine gelerek diğer günlük iş ve mesailerine gidememe gibi iş gücü kayıplarının da önüne geçmiş olacaktır. Diğer taraftan hekimler için ise her güne eşit oranda dağılan ve eskisine oranla daha kaliteli hasta bakımını da yanında getirmiştir. 2015 yılında cep telefonu ile mesaj göndererek veya sesli yanıt sistemi ile randevu hatırlatma devreye girmiş olsa da eskisine kıyasla daha az olmakla birlikte hastaların randevusunu iptal etmek yerine mevcut randevusuna gelmeme durumu sık olarak devam etmektedir. Bu durum kontrol veya ilk muayene için başvuracak hastaların hekim randevusu dolu olacağından dolayı daha ileri zamanlarda sağlık hizmetlerinden faydalanmasına sebebiyet vermektedir. Bununla birlikte hem hasta hem de hekimlerimiz için ayrı bir iş gücü kaybına neden olmaktadır. Çalışmamızda MHRS sistemi üzerinden randevu alıp randevusunu iptal ettirmek yerine gelmeyen hastaların oranı ve neden gelmedikleri ile ilişkili olabilecek faktörler değerlendirilmiştir.

Sağlık sisteminde randevusuna gelmeyen hasta oranının değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bununla

Tablo 1. Merkezi hekim randevu sistemiyle randevusuna gelmeyen hastaların demografik verileri

Merkezi hekim randevu sistemi n, (%)	Randevu alan hasta	
	Randevusunu iptal ettiren hasta	2972
	Randevusuna gelmeyen hasta	521 (17,5)
		197 (6,6)
Randevusuna gelmeyen hastalar		
Yaş ± standart sapma		51,05±16,21
Cinsiyet, n (%)	Kadın	148 (75,1)
	Erkek	49 (24,9)
	Toplam	74 (37,5)
Görüşülemeyen hasta	Telefonunu açmadı	28 (14,2)
	Yanlış numara kayıtlı	46 (2,34)
Yaşadığı şehir n, (%)	Ankara	114 (92,7)
	Ankara Dışı	9 (7,3)
Meslek n, (%)	Öğrenci	3 (2,4)
	Çalışmıyor (ev hanımı)	72 (58,5)
	Çalışıyor (memur ve işçi)	35 (28,5)
	Emekli	13 (10,6)
	Okuma-yazma bilmiyor	4 (3,3)
Eğitim durumu n, (%)	İlkokul	64 (52)
	Ortaokul	9 (7,3)
	Lise	27 (22)
	Üniversite	9 (7,3)
	Lisans	8 (6,5)
	Yüksek lisans	1 (0,8)
	Doktora	1 (0,8)

Tablo 2. Merkezi hekim randevu sistemiyle randevusuna gelmeyen hastaların nedenleri ve ilişkili faktörler

Hastaneye ulaşım, n (%)	Kolay	
	Zor	84 (68,3)
		39 (31,7)
Hastaneye nasıl ulaştığı n, (%)	Özel araç	45 (36,6)
	Toplu taşıma	78 (63,4)
Randevusuna gelmeme nedeni n, (%)	Kendini daha iyi hissetme	4 (3,3)
	Kendini daha kötü hissetme	18 (14,6)
	Ulaşım problemi	1 (0,8)
	İşi sebebi ile izin alamamış	55 (44,7)
	Çocuk bakımı	9 (7,3)
	Diğer sağlık problemleri	1 (0,8)
	Kendisi bilerek vazgeçmiş	9 (7,3)
	Randevusunu unutmuş	7 (5,7)
	Hatırlamıyor	19 (15,4)
	Öğleden önce	123 (62,4)
Randevu saati n, (%)	Öğleden sonra	74 (37,6)
	Yok	33 (26,8)
Randevu hatırlatma yöntemi n, (%)	Not alma	47 (38,2)
	Sesli alarm	17 (13,8)
	Mesaj	23 (18,7)
	İnternet	3 (2,4)

ilgili olarak Evirgen ve Yorulmaz^[3], yapmış oldukları çalışmada bir kamu hastanesinde MHRS randevu sistemini değerlendirmiş, randevu alan ve alınan randevuya gelmeyen hasta oranının %20 olduğunu, en yüksek oranda çocuk sağlığı ve hastalıkları, genel cerrahi ve kadın hastalıkları ve doğum polikliniklerinde randevuya gelmediğini saptamışlardır. Bu çalışmada, en az randevuya gelmeyen hasta oranının ise %16 ile iç hastalıkları polikliniğinde olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise randevusuna gelmeyen hasta oranı çok düşük saptanmıştır. Bu durum; romatoloji bölümünün bir yandal olması, romatoloji uzman

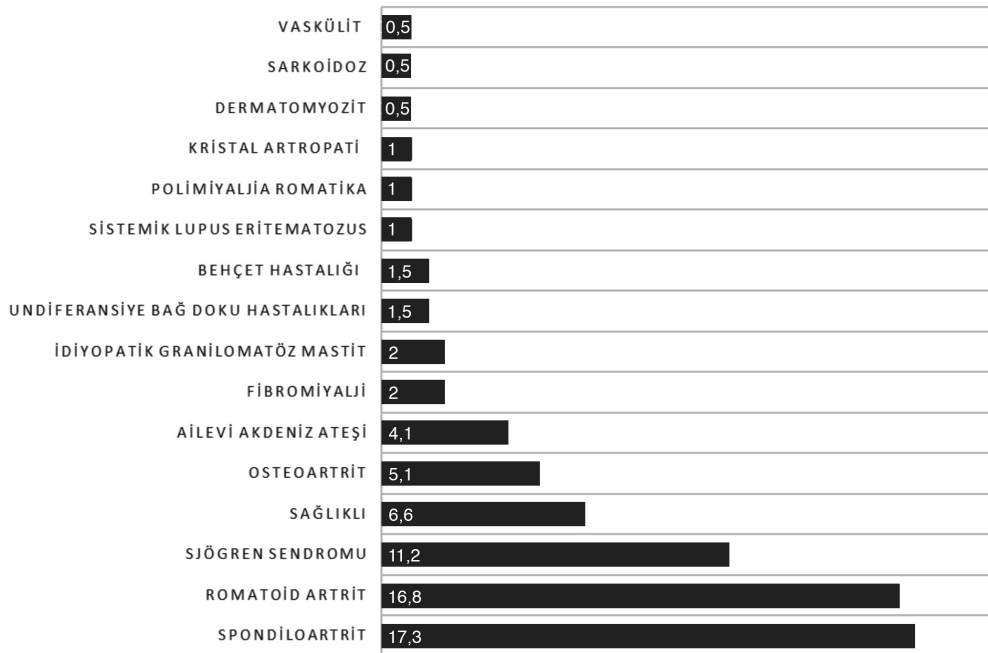
doktor sayısının ülke genelinde fazla olmaması, hastaların randevularını kaçırma durumunda bir sonraki randevusunu diğer ana dal branşlarına göre daha uzun bir süre sonra alabileceği endişesi ile ilişkili olabilir. Aynı zamanda, diğer çalışmalarda göz önüne alınmayan randevusunu iptal ettiren hasta oranı da değerlendirilmelidir. Çalışmamızda randevusuna gelemeyeceğinden dolayı iptal ettiren ve başka bir güne randevu alan hasta oranı %17,7'dir. Bu oran SATURK 2016 Türkiye MHRS verileri olan %18 ile de uyumludur.^[4] Bu farkındalık durumu ise, randevu bulamamış olan hastaların, randevusunu iptal ettiren hastaların yerine randevu alarak muayene olabileme şansı yaratmıştır. Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü 2017 yılı MHRS durum raporuna bakıldığında Ankara ilinde iptaller hariç randevu gerçekleşme oranı %74 olarak bulunmuştur.^[5] Çalışmamızda ise iptaller hariç randevu gerçekleşme oranı %92'dir. Bu oranın Ankara ili ortalamasının çok daha üzerinde olmasının sebebi yine yukarıda bahsedilen nedenler ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda hastaların randevularına en sık, işi sebebi ile izin alamadığından veya romatolojik hastalığı ile ilişkili olarak kendisini daha kötü hissetmesinden gelemediğini saptadık. Kaplan-Lewis ve Percac-Lima^[6] yapmış olduğu çalışmada ise sıklıkla hastaların randevusunu hatırlamadığından dolayı gelmediği saptanmıştır. Randevusunu hatırlamadığı için gelmeyen hastalar diğer çalışmalarda da benzer oranda yüksek görülmüştür.^[7-9] Çalışmamızda ise randevusunu unuttuğu için gelmeyen hasta oranı çok düşüktür. Bunun sebebi ise diğer çalışmalara oranla daha yüksek oranda

Tablo 3. Çalışmaya katılanların tanıları

	Tanı konulmamış	54 (27,4)
	Spondiloartrit	34 (17,3)
	Romatoid artrit	33 (16,8)
	Sjögren sendromu	22 (11,2)
	Sağlıklı	13 (6,6)
	Osteoartrit	10 (5,1)
	Ailevi Akdeniz ateşi	8 (4,1)
	Fibromiyalji	4 (2)
Romatizmal hastalıklar n, (%)	İdiyopatik granüloamatöz mastit	4 (2)
	Undiferansiye bağ doku hastalıkları	3 (1,5)
	Behçet hastalığı	3 (1,5)
	Sistemik lupus eritematozus	2 (1)
	Polimiyalji romatika	2 (1)
	Kristal artropati (Gut)	2 (1)
	Dermatomyozit	1 (0,5)
	Sarkoidoz	1 (0,5)
	Vaskülit	1 (0,5)

RANDEVUSUNA GELMEYENLER



Sekil 1. Çalışmadaki romatolojik hastalıkların dağılımı

hastaların kendilerine ait not alma, alarm gibi hatırlatma yöntemlerini kullanıyor olmasından ve MHRS sisteminin cep telefonu üzerinden mesaj veya internet üzerinden hastalara randevu tarihleri ile ilgili bilgi veriyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.^[8] Ülkemizde özellikle işi sebebi ile randevuya gelmeme oranlarının yüksek olması, çalışan hastalarımızın büyük oranda memur ve işçi sınıfında olmasından dolayı, yöneticilerinin izin durumunu zorlaştırdığını düşündürmektedir. MHRS üzerinden işverenlere de çalıştırdıkları personelin hastane randevu bilgilerinin gönderilmesi bu sorunun çözümü açısından fayda sağlayacaktır. Çalışmamızda, diğer çalışmalara benzer olarak randevusuna gelmeme nedenleri arasında ikinci sıklıkta saptanan durum ise hastaların romatolojik hastalığından dolayı kendisini daha kötü hissetmesidir.^[6,9] Randevusuna gelmeyen hastaların büyük bir kısmını SpA, RA, SS ve ailevi Akdeniz ateşi gibi enflamatuvar romatizmal hastalıkların oluşturduğu ve sıklıkla hastaların randevuya gelmeme sebepleri arasında da hastaneye gelemeyecek kadar hasta olduğu bilgisi, özellikle, bu kişilerin sonraki randevularında hastalık aktivasyonu açısından daha ayrıntılı değerlendirilmesi gerekliliğini düşündürmektedir. Alpay ve ark.'nın,^[10] romatolojik hastalıklar açısından randevu sistemini değerlendirdiği çalışmada, MHRS üzerinden randevu ile muayene olan hastaların önemli bölümünde romatolojik hastalık saptanmadığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda aynı şekilde, randevusuna gelmeyen hastaların da önemli bir kısmını enflamatuvar olmayan romatolojik hastalıklar oluşturmaktadır. Romatoloji MHRS randevularının iç hastalıkları uzmanının değerlendirilmesinden sonra alınıyor olmasına rağmen, yüksek oranda enflamatuvar olmayan romatizmal hastalıkların romatoloji uzmanı tarafından değerlendirilmesinin önüne geçilmesi sistemdeki sıkışıklıkların azalmasına ve ihtiyacı olan hastaların uzmanına daha kolay ulaşmasına olanak sağlayacaktır.

Shahab ve Meili'nin^[9], yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızdan farklı olarak ulaşım problemlerinin de sıklıkla randevuya gelmeme nedenleri arasında olduğunu saptamışlardır. Özellikle düşük gelirli bölgelerde toplu ulaşım erişimin artırılması ve ücretlerin gelire göre ayarlanması ile hastaların sağlık hizmetlerine daha kolay ulaşabileceğini vurgulamışlardır. Çalışmamızda ise hastaların büyük kısmı hastaneye kolay ulaştığını ve sıklıkla toplu taşıma araçlarını kullandığını belirtmiştir. Yine de hastaların sosyo-ekonomik ve eğitim durumu da göz önüne alındığında Sharpe ve ark.'nın^[11] önerdiği gibi randevusu olan hastalar için toplu ulaşım ücretlendirmelerinde yapılacak düzenlemeler ile hastaların randevularına gelmeme oranlarında azalma sağlanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. İlk olarak sadece bir polikliniğin verileri değerlendirilerek çalışma yapılmıştır. Bu durum hasta sayısını da kısıtlamıştır. Bununla birlikte hastaların sisteme kayıtlı telefon numaralarının kullanılmıyor olması ya da aranan numaralara ulaşamaması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Hastaların ifadesine dayanan cevapların değerlendirilmesi çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Daha fazla sayıda polikliniğin katılımı ve daha fazla sayıda katılımcının dahil edileceği, daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip çalışmalar randevuya gelmeme oranları ve nedenleri hakkında daha faydalı bilgiler verecektir.

Sonuç

Sonuç olarak bir yan dal polikliniği olan romatoloji bölümünde hastaların ve hekimlerin iş gücü kaybını en aza indirmek, verimliliği artırabilmek için MHRS üzerinden randevu hatırlatma yöntemlerinin hem hasta hem de işverene yapılması, randevu hatırlatma sistemleri ile birlikte hastaların hastaneye gelmeme durumu olması dahilinde randevu iptal uygulamasının yaygınlaştırılması, iç hastalıkları uzman hekimleri ile koordineli şekilde çalışarak romatolojik hastalıklar açısından bilgilerinin güncel tutulmasının sağlanması, sosyo-ekonomik düzeyleri düşük olan hastalara ulaşım kolaylığının sağlanması çalışmakta olan sistemimizi daha verimli hale getirecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (karar no: 2020-140) ve Ankara İl Sağlık Müdürlüğü MHRS biriminden (90739940-799-E.888 sayılı yazı) izin alınmıştır.

Hasta Onayı: Aranan kişilere ilk olarak neden arandığına dair bilgilendirme yapılmış, çalışma hakkında bilgi verilmiş ve sözel olarak onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Ç., E.T., M.Ç., S.Y., Dizayn: S.Ç., E.T., M.Ç., S.Y., Veri Toplama veya İşleme: S.Ç., E.T., M.Ç., S.Y., Analiz veya Yorumlama: S.Ç., E.T., M.Ç., S.Y., Literatür Arama: S.Ç., E.T., M.Ç., S.Y., Yazan: S.Ç., E.T., M.Ç., S.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Yıldızbaşı E, Öztaş D, Sanisoğlu Y, ve ark. Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Merkezi Hekim Randevu Sistemini Kullanan Hastaların Memnuniyet Düzeylerinin Ölçülmesi. *Ankara Med J* 2016;3:293-302.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Merkezi Hekim Randevu Sistemi [İnternet]. Edinme adresi: <https://www.mhrs.gov.tr/Vatandas/hakkimizda.xhtml>
3. Evirgen H, Yorulmaz M. Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS): Bir Kamu Hastanesi Örneği. *Avrasya Uluslararası Araştırmalar Dergisi* 2019;7:432-43.
4. SATURK (2016). Türkiye’de Sağlık Hizmetine Kolay Erişim Merkezi Hekim Randevu Sistemi (MHRS) [İnternet]. SATURK 2016, Ankara. Edinme adresi: <http://www.saturk.gov.tr/images/pdf/hst/kolayerisim.pdf>
5. Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü (KHGM) (2017). MHRS Hizmet Raporu 2017. Sağlık Bakanlığı, Ankara.
6. Kaplan-Lewis E, Percac-Lima S. No-show to primary care appointments: why patients do not come. *J Prim Care Community Health* 2013;4:251-5.
7. Neal RD, Hussain-Gambles M, Allgar VL, Lawlor DA, Dempsey O. Reasons for and consequences of missed appointments in general practice in the UK: questionnaire survey and prospective review of medical records. *BMC Fam Pract* 2015;6:47.
8. Thornton R, Ballard K. Why military personnel fail to keep medical appointments. *BMJ Military Health* 2008;154:26-30.
9. Shahab I, Meili R. Examining non-attendance of doctor’s appointments at a community clinic in Saskatoon. *Can Fam Physician* 2019;65:e264-8.
10. Alpay Kanitez N, Taş S, Çelik S, Bes C. Romatoloji perspektifinden merkezi hekim randevu sisteminin değerlendirilmesi. *Ulusal Romatoloji Dergisi* 2017;Suppl 9:S94-5.
11. Sharpe C, Janzen C, Schwandt M, Dunn-Pierce T, Neurdorf C, Meili R. Growing healthier: a health equity impact assessment for Saskatoon’s growth plan. Saskatoon, SK: Saskatoon Health Region and Upstream; 2016.

Romatoid artrit hastalarında mortalite

Mortality in rheumatoid arthritis patients

© Gizem Ayan¹, © Vedat Hamuryudan²

¹Ottawa Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ottawa, Kanada

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Romatoid artrit (RA), kronik sistemik enflamasyon, artmış morbidite ve mortalite riski ile karakterize, sistemik otoimmün bir hastalıktır. RA'da artmış mortalite yaygın olarak araştırılmış ancak tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalar RA hastalarında mortalite oranlarında azalma eğilimini göstermekle birlikte oranlar genel popülasyona göre yüksektir. Ölüm oranlarında iyileşme hastalığın yönetiminde ortaya çıkan yeni gelişmelerin sonucu olabilir. Ancak genel popülasyona göre düşük seyreden yaşam oranlarının nedeni çoğu zaman göz ardı edilen düşük seviyede enflamasyon, komorbiditeler, immünolojik ve genetik faktörlerdir. En sık ölüm nedenleri halen kardiyovasküler olaylar, enfeksiyonlar, maligniteler ve solunum sistemi ile ilişkili olaylar olup güncel gelişmelerin mortalite üzerine net etkisini görmek için uzun vadede yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede amacımız, RA ilişkili mortalitenin zaman içerisinde değişimini, güncel mortalite oranlarını ve mortalite nedenlerini vurgulamaktır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, mortalite, risk faktörleri

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disease characterized by chronic inflammation, increased comorbidities and elevated mortality risk. High mortality in RA is widely studied but not fully clarified. Despite the fact that mortality rates are still high compared to general population, literature shows a decreased trend of mortality in RA. New treatment modalities might be the reason for decreased mortality rates. However, underestimated factors, such as low-grade inflammation, comorbidities, and immunologic or genetic factors, are the explanation to decreased survival rates compared to general population. The most common reasons of mortality are still the same as cardiovascular incidents, infections, malignancies and respiratory system problems. However, there is an ongoing need for further studies in long-term to see the effects of current improvements on mortality of RA. In this review, our aim is to define the changes in the mortality rates over time and to provide current data on mortality rates and causes.

Keywords: Rheumatoid arthritis, mortality, risk factors

Giriş

Romatoid artrit (RA), majör bulgusu eklem enflamasyonu olan, prevalansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da %0,5-1,0 oranlarına ulaşan, sistemik otoimmün bir hastalıktır.^[1] Her iki cinsiyet ve her yaşta görülmesine rağmen epidemiyolojik veriler kadınların erkeklere oranla 3 kat daha fazla etkilendiğini ve en yüksek prevalansın 65 yaş üzeri kadınlarda olduğunu göstermektedir.^[2] Kronik, sistemik enflamatuvar seyri nedeniyle RA, ciddi fiziksel sakatlıklara ve yaşam kalitesinin bozulmasına yol açmaktadır.^[3] RA'da artmış mortalite ile ilişkili kanıtlar tüm dünyada artarak dikkat çekmiştir. Literatür verileri, RA hastalarının beklenen yaşam sürelerinin genel popülasyona göre 3-10 yıl daha az olduğunu göstermektedir.^[4] Kardiyovasküler

sistem (KVS) hastalıkları en önemli mortalite nedeni olup, bunu enfeksiyonlar ve maligniteler izlemektedir.^[5-11] Artmış mortalitenin altında yatan temel mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olup, kronik sistemik enflamasyon, komorbiditeler ve immüno-genetik faktörler RA hastalarında mortalite açısından tanımlanmış temel risk faktörleridir.^[4] Bunun yanında ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük eğitim seviyesi ve düşük sosyo-kültürel seviye RA'da artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.^[12] Ancak etkili tedavi modalitelerinin kullanıma girmesi, hastalık ile ilişkili bilgilerin artması ve sağlık hizmetlerindeki kalitenin artmasıyla ölüm nedenleri ve mortalite oranlarının zaman içerisinde iyileşme göstermesi beklenen bir durumdur. Bu derlemede amacımız, RA ilişkili mortalitenin zaman

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Vedat Hamuryudan, İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 532 276 72 51 E-posta: vhamuryudan@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6625-1652

Geliş Tarihi / Received: 07.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 11.05.2020

Atıf / Cite this article as: Ayan G, Hamuryudan V. Romatoid artrit hastalarında mortalite. Ulus Romatol Derg 2020;12(2):57-63

©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.



içerisinde değişimini, güncel mortalite oranlarını ve mortalite nedenlerini vurgulamaktır.

Genel Mortalite Oranları ve Mortalitenin Zaman İçerisindeki Değişimi

RA hastalarında artmış enflamasyon belirteçleri ve hastalık aktivitesi mortalite ile ilişkili bulunduğu, sistemik enflamasyon esas mortalite nedeni olarak düşünülmektedir.^[13-19] Remisyonu hedefleyen güncel tedavi paradigmaları ve enflamasyonu baskılamada daha etkili ajanların klinik kullanıma girmesiyle, ölüm oranlarında zamanla azalma beklenmektedir.^[18,20-23] Yapılan çalışmaların bir kısmı arasında uyumsuz sonuçların olması, dahil edilen çalışma popülasyonu ve takip süresindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Bu karıştırıcı faktörlerin etkisini ortadan kaldırarak genel bir mortalite trendi ortaya koymak amacıyla yapılan bir meta-analizde, 1955-1995 yılları arasında yapılan çalışmaların insidans mortalite oranları (İMO), standardize mortalite oranları (SMO) kişi-yıl bazında verilerek analiz edilmiştir.^[24] İMO, her çalışma sonunda rapor edilen ölüm sayısının, çalışmaya dahil edilen hasta sayısına oranının, ortalama takip süresi ile çarpılması ile bulunan değer olup; SMO, her çalışma grubunda gözlenen ölümlerin genel nüfusta aynı yaş ve cinsiyete göre beklenen ölümlere oranıdır. Bu meta-analizde toplam 15 kohortta ortalama 10,4 yıllık hasta takip süresinde 51,819 hasta ve 26,990 ölüm değerlendirilmiştir. İMO, 15 kohort içerisinde değerlendirilmiş, sonuçlar 1/100 kişi-yıl ile 5,2/100 kişi-yıl arasında değişkenlik göstermiştir.^[13,25-34] Meta-analizde, İMO 2,7/100 kişi-yıl [%95 güven aralığı (GA): 2,2-3,3] olarak saptanmıştır. Zaman içerisinde değişimi incelemek amacıyla çalışmalar 3 gruba ayrılarak incelenmiş olup İMO, 1970 öncesi 3 çalışmanın meta-analizinde 4,7 (%95 GA: 4,0-5,4); 1970-1983 arası 5 çalışmanın meta-analizinde 3,0 (%95 GA: 2,3-4,0); 1983 sonrası 7 çalışmanın meta-analizinde 2,0 (%95 GA: 2,8-3,3) olarak bulunmuştur. İMO'nun zaman içerisinde gösterdiği düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Regresyon analizinde her yıl için İMO'nun anlamlı olarak %2,64 (%95 GA: 2,38-2,91; $p<0,01$) azaldığı saptanmıştır. SMO ise 8 çalışmada değerlendirilmiş, sonuçlar 0,87 ile 2,03 arasında değişmiştir.^[25,26,29-34] Meta-analizde SMO 1,48 (%95 GA: 1,19-1,83) olarak bulunmuş ancak zaman içerisinde anlamlı bir değişim saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda RA'da mortalite oranı genel popülasyona göre artmış olup, İMO zaman içerisinde azalmıştır. SMO'da genel popülasyona göre artmış mortalite oranları göstermekle birlikte, zaman içerisindeki azalmanın belirgin olarak gösterilememesi nedeni zaman içerisinde aynı şekilde azalan genel popülasyon mortalitesi olabilir.^[35]

Daha güncel bir çalışmada, 2000 yılı öncesi ve sonrasına ait 5 yıllık iki kohortta (1996-2000 ve 2001-2006) toplam 24,914 RA hastası, yaş ve cinsiyete göre eşleştirilmiş kontrol grubu ile değerlendirilmiş; sırasıyla iki grupta 2,747 ve 2,332 ölüm saptanmıştır.^[36] Tüm nedenlere bağlı ölümler değerlendirildiğinde 2000 yılı öncesi RA kohortunda genel popülasyona göre %39 oranında daha fazla ölüm görülürken, 2000 sonrası RA kohortunda artmış mortalite saptanmamıştır. Yıl bazında değerlendirildiğinde ise 2000 öncesi RA kohortunda kontrol grubuna göre ölümler 1,3 yıl daha erken görülürken, diğer kohortta yıl açısından fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar RA'da genel nüfusa göre ölüm riskinde eskiye göre azalma olduğunu göstermekle birlikte, iki kohortun takip süresinin 5 yıl olduğu ve bu sürenin mortalite için yorum yapmak açısından kısa bir süre olduğu unutulmamalıdır. On beş yıllık bir takip süresinde Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada, 1997-2012 yılları arasında takip edilen 1,222 hasta için SMO hesaplanmış; tüm nedenlere bağlı ölümler için SMO 1,54 (%95 GA: 1,41-1,67) saptanmıştır.^[37] Aynı kohort 3 yıl ve 5 yıllık takip sürelerine göre zaman içerisindeki değişimi göstermek üzere tabakalandırıldığında, SMO'nun yıllık %2 azalma eğilimi gösterdiği ortaya konulmuştur. Bu eğilimde yeni tedavi modalitelerinin olumlu etkisi olabileceği gibi sabit bir kohort takip edildiğinden ve yeni hasta alınmadığından ciddi aktivitesi olan hastaların erken dönemde kaybedilmiş olabileceği unutulmamalıdır. İsveç'te yapılan ve 1997-2014 arasında tam alan 17,512 RA hastasının 2016'ya kadar takip süresinde 78,847 sağlıklı kontrole göre mortalite oranlarının karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, önceki çalışmalara benzer şekilde zaman içerisinde hem genel popülasyon hem de RA grubunda mortalite oranlarının azaldığı; özellikle tanıdan 5-10 yıl sonra RA grubunda genel popülasyona göre artmış mortalitenin belirginleştiği saptanmıştır.^[38] Bu çalışmada ek olarak seropozitivite ve başlangıç hastalık aktivitesinin mortalite üzerine olan etkisi araştırılmış; seronegatif ve başlangıç hastalık aktivitesi düşük hastalarda mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Mortalite üzerinde yapılan çalışmalar, genel olarak RA hastalarında mortalite oranlarında azalma eğilimi göstermekle birlikte oranlar hala genel popülasyona göre yüksektir. Sonuç olarak güncel tedavi modalitelerinin mortalite oranları üzerindeki iyileştirici etkisinin yanında hastalık progresyonu ve komorbiditeleri önleyici daha sıkı kontrole ihtiyaç vardır.

Nedene Bağlı Mortalite

RA'da mortalite artışı açısından öne çıkan nedenler KVS hastalıkları, enfeksiyonlar, maligniteler ve solunum sistemi hastalıklarıdır.^[39] Mortalite nedenlerini detaylıca incelemek gerekirse:

Kardiyovasküler Mortalite

Güncel veriler, RA'da mortalitenin en büyük nedeninin KVS hastalıkları olduğunu göstermektedir. RA, KVS ilişkili ölümü yaklaşık %50 artırmaktadır.^[5] Bu yüksek oran esas olarak RA hastalarında artmış iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler olaylardan (SVO) kaynaklanmaktadır. Artmış kardiyovasküler (KV) mortalitenin altında yatan nedenler açısından çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür: Bu nedenler:

- RA hastalarında KV komorbiditelerin göz ardı edilmesi;
- RA ile KVS hastalıkları arasında sigara ve obezite gibi ortak risk faktörlerinin olması;^[40]
- RA hastalarında, RA olmayanlara göre geleneksel risk faktörlerinin daha yüksek oranda görülmesi;^[41-43]
- Sistemik enflamasyonun RA hastalarında geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak biyolojik mekanizmalar üzerinden riski artırmak üzere etki etmesi,^[13,44]
- RA ile ilişkili enflamatuvar mekanizmaların geleneksel risk faktörleri ile sinerjistik etkisi olarak sıralanabilir.

Sistemik kronik enflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki daha önce gösterildiğinden,^[45-48] birçok çalışma RA ile miyokart enfarktüsü (ME), SVO ve kalp yetersizliği (KKY) gibi spesifik KVS hastalıkları arasındaki ilişki üzerine yoğunlaşmıştır.^[32,44,49-57] Ancak bazı çalışmalar, RA'nın kalp ve beyin damarlarında etkisinin farklı olduğunu düşündürecek şekilde ME insidansında anlamlı bir artış bulurken, SVO insidansı için aynı sonuçları bulamamıştır.^[50,51] Ayrıca RA'da artmış KVS hastalık riski, geleneksel risk faktörlerinden (hipertansiyon, diyabet gibi) bağımsız görünmektedir.^[44] RA'da sistemik enflamasyon belirteçlerinin KV ölüm üzerine ek katkısını araştıran bir çalışmada, 1955-1995 arası yeni RA tanısı konmuş 603 hasta 2000 yılı sonuna kadar takip edilerek tüm KVS ilişkili ve ilişkisiz komorbiditeler kaydedilmiş ve bu komorbiditelerin mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Yapılan çok değişkenli analizde, genel özelliklerle ilişkili olarak vücut kitle indeksinin 20'nin altında olması, periferik damar hastalığı, gastrik ülser, demans, böbrek hastalığı ve alkolizm KV mortalite ile ilişkili bulunmuş olup; RA ile ilişkili olarak en az 3 kez eritrosit sedimentasyon hızınının 60 mm/saatin üzerinde olması, RA vaskülit ve akciğer tutulumu KV mortalite ilişkili bulunmuştur.^[58] Bu çalışmada RA başlangıcında koroner kalp hastalığı (KKH) öyküsü ve glukokortikoid kullanımına göre KV ölüm riski de araştırılmış; KKH öyküsü olmayanlarda glukokortikoid kullanımı ile KV ölüm riski artışı %78 iken, KKH öyküsü olanlarda glukokortikoid kullanımı ile KV ölüm riskininin azaldığı saptanmıştır. Bu sonuç İsveç'te yapılan başka bir çalışma ile uyumlu olup kortikosteroidlerin anti-

enflamatuvar etkisinin KV mortalite üzerine iyileştirici etkisi olabileceğini düşündürmektedir.^[13]

Yapılan bir meta-analizde, 2011 yılına kadar yapılan gözlemsel 14 çalışmada, 41,490 hasta KV olay açısından değerlendirilmiş ve sonuçta RA hastalarında %48 oranında artmış insidans KVS hastalığı [risk oranı (RO) 1,48 (%95 GA 1,36-1,62)] saptanmıştır.^[59] ME ve SVO riskinin sırasıyla %68 [RO 1,68 (%95 GA: 1,40-2,03)] ve %41 [RO 1,41 (%95 GA 1,14-1,74)] oranında arttığı bulunmuştur. KKY riski ise sadece bir çalışmada değerlendirilmiştir [RO 1,87 (%95 GA 1,47-2,39)]. Başka bir meta-analizde ise 111,758 hastada 22,927 KV olay bildiren 24 çalışma KV mortalite açısından değerlendirilmiş ve RA'da KV ölüm riskinde artış %50 (SMO: 1,5; %95 GA: 1,39-1,61) oranında bulunmuştur.^[5] Artmış riskin saptanmadığı çalışmalar, insepsiyon kohortları (risk altındaki bir toplulukta belli takip süresinde ortaya çıkan yeni olaylar) olup RA'da artmış KV mortalite riskinin ortaya çıkması için belirli bir latent periyot gereksinimi ihtimalini düşündürmektedir. Bu iki meta-analizin önemli kısıtlılıkları irdelenen çalışmaların arasında bulunan heterojenitedir.

Zaman içerisinde KVS ilişkili mortalitenin değişimine bakıldığında ise, genel mortalite oranlarına benzer şekilde azalma trendi görülmektedir.^[36,60] Bu düşüş, enflamasyonun daha sıkı kontrolü ile ateroskleroz progresyonunun daha etkili durdurulmasının bir yansıması olarak kabul edilebilir.

Enfeksiyon ilişkili Mortalite

RA hastaları genel popülasyona göre artmış enfeksiyon riski taşımaktadırlar.^[61] Bunun nedenleri multifaktöriyel olup hastalık ile ilişkili immünolojik bozukluklar, immün sistemi baskılayıcı komorbiditeler ve immün sistemi baskılayıcı tedavi modalitelerinin kullanımı olarak özetlenebilir. RA'da hastalığı daha sıkı kontrol etmeyi hedefleyen yeni nesil biyolojik tedavilerin kullanımı son yıllarda giderek artmıştır. Amerika'da yapılan bir çalışmada 1999 yılında biyolojik ajan kullanımı %3 iken 2006 yılında bu oran %26 olarak saptanmıştır.^[62] Biyolojik tedaviler enfeksiyon riskini artırdığı bilinen ajanlar olduğundan artmış biyolojik kullanımı ile enfeksiyon riskinde artış beklenen bir durumdur. Ancak bu konuda veri kısıtlıdır.

Yeni tanı RA hastalarında yapılan bir çalışmada, ciddi enfeksiyonların oranı 1955-1994 kohortunda 100 kişi yılında 9,6 iken, 1995-2007 kohortunda 6,6 bulunmuştur.^[63] Biyolojik tedavi alanlar almayanlara göre değerlendirildiğinde ise tedavi alan grupta enfeksiyon oranı 100 kişi-yılında 8,2 iken tedavi almayan grupta 6,4 bulunmuş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Ancak bu çalışmada biyolojik tedavi alan hasta sayısı kısıtlı olduğundan ciddi enfeksiyon açısından bir yorum yapılamamıştır. Türkiye'de tersiyer

bir merkezden yapılan çalışmada, tümör nekrozis faktör inhibitörleri (anti-TNF) ile konvansiyonel hastalık modifiye edici ajan tedavisi (DMARD) kullanan hastalarda enfeksiyon sıklığı karşılaştırılmış; DMARD grubunda ciddi enfeksiyon insidansı 8,6/100 hasta-yılı iken, bu oran anti-TNF grubunda 17/100 hasta-yılı olarak bulunmuştur.^[64]

Daha güncel bir çalışmada, Amerika Ulusal yatan hasta veri tabanı kullanılmıştır. 1993-2013 yılları arasında RA tanılı olup pnömoni/sepsis/üriner enfeksiyon/deri-yumuşak doku enfeksiyonu/fırsatçı enfeksiyon kodları olan, 18 yaş üzeri toplam 792,921 hasta değerlendirilmiş ve ana sonlanım noktası “enfeksiyon nedeniyle yatan RA’lıların her tür nedenle yatan RA’lılara oranı” olarak analiz edilmiştir.^[65] Hospitalizasyon oranları açısından pnömoni (%5,4’ten %4,6’ya), fırsatçı enfeksiyon (%0,44’ten %0,26’ya) oranlarında düşüş, üriner sistem enfeksiyonunda (%0,4’ten %0,38’e) hafif düşüş, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında (%2,3’ten %2,5’e) hafif artış, sepsiste ise (%1,9’dan %6,4’e) belirgin artış saptanmıştır. Düşen enfeksiyon oranlarının muhtemel açıklaması, RA hastalık aktivitesinin daha iyi kontrolü ve kortikosteroid kullanımının azalması iken sepsis oranlarının artışı ise hekimlerin sepsis kodlamasını spesifik enfeksiyonu belirtmek yerine kullanıyor olması ya da sepsis duyarlılığının artışı olabilir. Aynı çalışmada sepsis ile ilişkili mortalitede azalma saptanmıştır (%13,4’ten %10,7’ye). Bu durum muhtemelen erken antibiyotik kullanımı ve daha iyi bakım ile açıklanabilir.

Enfeksiyon ilişkili mortalitenin zaman içerisinde değişimi açısından yapılan bir çalışmada ise 5 yıllık iki kohortta (1996-2000 ve 2001-2006) enfeksiyon ile ilişkili mortalite araştırılmış mortalite oranlarının 1,88’den 1,13’e düştüğü görülmüş, ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p=0,097).^[36]

Malignite ilişkili Mortalite

Malignite ilişkili mortalite açısından bilgiler daha kısıtlı olup; RA’da erkek cinsiyet ve artmış enflamasyon belirteçleri artmış kanser insidansı ile ilişkili bulunmuştur.^[66] Bir meta-analizde 21 çalışma değerlendirilmiş ve malignite insidansı 1,05 (%95 GA 1,01 -1,09) olarak bulunmuş; az ancak istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır.^[67] Bu çalışmada RA hastalarında lenfoma riskinde yaklaşık 2 kata yakın artış gözlenmiştir. Aynı şekilde akciğer kanseri riskinde de artış saptanırken genel popülasyona göre azalmış kolorektal ve meme kanseri saptanmıştır. Kronik enflamasyon ve sigara kullanımının RA için de bağımsız risk faktörü olması artmış lenfoma ve akciğer kanseri riskini açıklarken, azalan kolorektal kanser riski de non-steroid anti-enflamatuvar kullanımı ve siklooksijenaz-2 inhibisyonu ile ilişkili olabilir. İngiltere’de yapılan başka

bir çalışmada ise 5 yıllık kanser yaşam oranlarında düşüş görülmüştür.^[68] Amerika’da erkek RA kohortunda yapılan bir çalışmada ise malignite ilişkili SMO 1,50 (%95 GA 1,20-1,89) bulunmuş; en sık görülen maligniteler sırasıyla akciğer kanseri, lösemi, lenfoma ve prostat kanseri olarak gözlenmiştir.^[69] Yine 5 yıllık iki kohortta (1996-2000 ve 2001-2006) mortalitenin değerlendirildiği çalışmada kanser ilişkili mortalite değerlendirilmiştir. Erken kohortta genel popülasyona göre artmış mortalite oranı 1,22 (%95 GA: 1,05, 1,41) saptanırken geç kohortta bu artmış oran görülmemiştir [0,89 (%95 GA: 0,76, 1,04)]. Erken ve geç kohort kendi içerisinde karşılaştırıldığında ise bu azalma trendinin anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,002).^[36] Başka bir çalışmada ise neoplastik nedenler ile ilişkili mortalite oranı 1999-2009 arasında değerlendirilmiş, totalde kontrol grubuna göre artmış mortalite [1,13 (%95 GA: 1,01, 1,29)] olmasına rağmen zaman içerisinde bu oranın sabit kaldığı görülmüştür.^[60] Literatürdeki anti-TNF ile ilişkili mortalite sonuçları çelişkili olup, Türkiye’de 26 merkezde 2,199 hastada yapılan çalışmada, etanersept, adalimumab ve infliximab birlikte değerlendirildiğinde artmış kanser insidansı bulunamamış; ancak etanersept tek başına incelendiğinde kanser insidansının artmış olduğu saptanmıştır.^[70] Güncel veriler malignite ile ilişkili mortalitenin genel popülasyona göre artmış olduğunu göstermekle birlikte, mortalitenin zaman içerisinde değişimi ve güncel tedavilerin yaşam oranları üzerine etkisini gösterecek daha geniş popülasyonlarda prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Solunum Sistemi ile İlişkili Mortalite

RA’da tanımlanmış interstisyel akciğer hastalığı (İAH), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), bronşiektazi, bronşiyolit, pulmoner nodül, ilaç toksisiteleri ve plevral hastalıklar gibi çeşitli akciğer patolojileri mevcuttur. İAH, RA hastalarının %10-15’inde görülmektedir ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur.^[71-73] Ancak yapılan çalışmalar solunum sistemi ile ilişkili ölüm açısından en sık nedenin KOAH olduğunu göstermiştir.^[69,74] Erken RA kohortunda yapılan bir çalışmada KOAH’nin yaklaşık olarak 2 kat artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^[74] Bronşiektazi ve bronşiyolit de bazı çalışmalarda RA hastalarında artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur.^[75-77] Hastalığın kendi tutulumunun dışında çeşitli tedavi ajanları ile ilişkili akciğer tutulumları da raporlanmıştır (örn; ilaç ilişkili pnömonit).^[78-81]

Mortalite oranları açısından erkek RA hastalarında yapılan çalışmada solunum sistemi ile ilişkili SMO 2,90 (%95 GA 2,20-3,83) bulunmuştur.^[69] Yine çoğunluğu erkek olan RA kohortunda yapılan analizde kronik akciğer

tutulumu olan RA hastalarında mortalite riskinin 1,51 (%95 GA 1,26-1,81) kat daha fazla olduğu, yaşam süresinin özellikle İAH olmak üzere diğer kronik solunum sistemi tutulumlarında da anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir.^[82] Ancak mortalite riskinin kronik akciğer tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre metotreksat ya da biyolojik tedavi kullanımı ile değişmediği saptanmıştır.^[82]

Zaman içerisinde mortalitenin değişimi açısından yapılan bir çalışmada, 1999-2009 arasında RA hastaları değerlendirilmiş ve solunum ilişkili mortalite riski artmış bulunmuş olup [HR: 1,43, GA (1,21-1,68); zaman içerisinde yüksek mortalite riskinin değişmediği gözlenmiştir.

Sonuc

RA'lı hastalarda genel popülasyona göre ölüm oranı artmış olmakla birlikte günümüzde ölüm oranlarında azalma mevcuttur. Azalan ölüm oranlarında daha iyi tedavinin etkisi olabileceği gibi bu durum genel olarak artan yaşam süresinin bir yansıması olabilir. En sık ölüm nedenleri halen KV olaylar, enfeksiyonlar, maligniteler ve solunum sistemi ile ilişkili olaylardır. Yeni tedavi yaklaşımlarının mortalite üzerine net etkisini görebilmek için biraz daha zaman ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.A., V.H., Dizayn: G.A., V.H., Veri Toplama veya İşleme: G.A., V.H., Analiz veya Yorumlama: G.A., V.H., Literatür Arama: G.A., V.H., Yazan: G.A., V.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:S265-72.
2. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-108.
3. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:18001.
4. Myasoedova E, Davis JM, 3rd, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:379-85.
5. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with

rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.

6. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004;33:221-7.
7. Vandenbroucke JP, Hazevoet HM, Cats A. Survival and cause of death in rheumatoid arthritis: a 25-year prospective followup. *J Rheumatol* 1984;11:158-61.
8. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
9. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:706-14.
10. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290:1797-9.
11. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, Isomaki H. Shortening of life span and causes of excess mortality in a population-based series of subjects with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:149-53.
12. Provan SA, Lillegraven S, Sexton J, et al. Trends in all-cause and cardiovascular mortality in patients with incident rheumatoid arthritis: a 20-year follow-up matched case-cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;59:505-12.
13. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999;26:2562-71.
14. Corbett M, Dalton S, Young A, Silman A, Shipley M. Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *Br J Rheumatol* 1993;32:717-23.
15. Erhardt CC, Mumford PA, Venables PJ, Maini RN. Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:7-13.
16. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26-34.
17. Navarro-Cano G, Del Rincon I, Pogolian S, Roldan JF, Escalante A. Association of mortality with disease severity in rheumatoid arthritis, independent of comorbidity. *Arthritis Rheum* 2003;48:2425-33.
18. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, Choi HK. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1530-42.
19. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrua C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1219-23.
20. Strand V, Singh JA. Improved health-related quality of life with effective disease-modifying antirheumatic drugs: evidence from randomized controlled trials. *Am J Manag Care* 2007;13(Suppl 9):S237-51.
21. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther* 2011;33:679-707.

22. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
23. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012;39:1559-82.
24. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013;80:29-33.
25. Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis* 1999;58:11-4.
26. Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59:954-8.
27. Sokka T, Mottonen T, Hannonen P. Mortality in early "sawtooth" treated rheumatoid arthritis patients during the first 8-14 years. *Scand J Rheumatol* 1999;28:282-7.
28. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. The widening mortality gap between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2007;56:3583-7.
29. Bjornadal L, Baecklund E, Yin L, Granath F, Klareskog L, Ekblom A. Decreasing mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from a large population based cohort in Sweden, 1964-95. *J Rheumatol* 2002;29:906-12.
30. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:350-7.
31. van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, Zwinderman AH, Meijers KA, Breedveld FC. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20:45-52.
32. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1595-601.
33. Mikuls TR, Saag KG, Criswell LA, et al. Mortality risk associated with rheumatoid arthritis in a prospective cohort of older women: results from the Iowa Women's Health Study. *Ann Rheum Dis* 2002;61:994-9.
34. Martinez MS, Garcia-Monforte A, Rivera J. Survival study of rheumatoid arthritis patients in Madrid (Spain). A 9-year prospective follow-up. *Scand J Rheumatol* 2001;30:195-8.
35. Ma J, Ward EM, Siegel RL, Jemal A. Temporal Trends in Mortality in the United States, 1969-2013. *JAMA* 2015;314:1731-9.
36. Lacaille D, Avina-Zubieta JA, Sayre EC, Abrahamowicz M. Improvement in 5-year mortality in incident rheumatoid arthritis compared with the general population-closing the mortality gap. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1057-63.
37. van den Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, et al. Mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 15-year prospective cohort study. *Rheumatol Int* 2017;37:487-93.
38. Holmqvist M, Ljung L, Askling J. Mortality following new-onset Rheumatoid Arthritis: has modern Rheumatology had an impact? *Ann Rheum Dis* 2018;77:85-91.
39. Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S35-61.
40. Voigt LF, Koepsell TD, Nelson JL, Dugowson CE, Daling JR. Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology* 1994;5:525-32.
41. Kroot EJ, van Gestel AM, Swinkels HL, Albers MM, van de Putte LB, van Riel PL. Chronic comorbidity in patients with early rheumatoid arthritis: a descriptive study. *J Rheumatol* 2001;28:1511-7.
42. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:640-4.
43. Singh G, Miller JD, Huse DM, Pettitt D, D'Agostino RB, Russell MW. Consequences of increased systolic blood pressure in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:714-9.
44. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
45. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833-40.
46. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009;8:663-7.
47. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:349-58.
48. Sodergren A, Karp K, Boman K, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R158.
49. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;121:S9-14.
50. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
51. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952-5.
52. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:198-200.
53. Nadareishvili Z, Michaud K, Hallenbeck JM, Wolfe F. Cardiovascular, rheumatologic, and pharmacologic predictors of stroke in patients with rheumatoid arthritis: a nested, case-control study. *Arthritis Rheum* 2008;59:1090-6.
54. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1608-12.
55. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003;30:1196-202.
56. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2475-9.

57. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL, et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52:412-20.
58. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005;52:722-32.
59. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1524-9.
60. Abhishek A, Nakafero G, Kuo CF, et al. Rheumatoid arthritis and excess mortality: down but not out. A primary care cohort study using data from Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:977-81.
61. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93.
62. Yazici Y, Shi N, John A. Utilization of biologic agents in rheumatoid arthritis in the United States: analysis of prescribing patterns in 16,752 newly diagnosed patients and patients new to biologic therapy. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008;66:77-85.
63. Ni Mhuirheartaigh OM, Matteson EL, Green AB, Crowson CS. Trends in serious infections in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40:611-6.
64. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006;27:67-71.
65. Jinno S, Lu N, Jafarzadeh SR, Dubreuil M. Trends in Hospitalizations for Serious Infections in Patients With Rheumatoid Arthritis in the US Between 1993 and 2013. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:652-8.
66. Llorca J, Lopez-Diaz MJ, Gonzalez-Juanatey C, Ollier WE, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Persistent chronic inflammation contributes to the development of cancer in patients with rheumatoid arthritis from a defined population of northwestern Spain. *Semin Arthritis Rheum* 2007;37:31-8.
67. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R45.
68. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Influence of inflammatory polyarthritis on cancer incidence and survival: results from a community-based prospective study. *Arthritis Rheum* 2007;56:790-8.
69. England BR, Sayles H, Michaud K, et al. Cause-Specific Mortality in Male US Veterans With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:36-45.
70. Pay S, Society for Research and Education in Rheumatology of Turkey. Risk of cancer in Turkish patients after treatment with TNF antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:548-9.
71. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91.
72. Shaw M, Collins BF, Ho LA, Raghu G. Rheumatoid arthritis-associated lung disease. *Eur Respir Rev* 2015;24:1-16.
73. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, et al. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:372-8.
74. Sparks JA, Chang SC, Nguyen UDT, et al. Smoking Behavior Changes in the Early Rheumatoid Arthritis Period and Risk of Mortality During Thirty-Six Years of Prospective Followup. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:19-29.
75. Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, et al. Incidence and mortality of obstructive lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1243-50.
76. Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al. Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J* 2011;37:1411-7.
77. Puechal X, Genin E, Bienvenu T, Le Jeune C, Dusser DJ. Poor survival in rheumatoid arthritis associated with bronchiectasis: a family-based cohort study. *PLoS One* 2014;9:e110066.
78. Kremer JM, Alarcon GS, Weinblatt ME, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. *Arthritis Rheum* 1997;40:1829-37.
79. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1065-8.
80. Khasnis AA, Calabrese LH. Tumor necrosis factor inhibitors and lung disease: a paradox of efficacy and risk. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:147-63.
81. Liote H, Liote F, Seroussi B, Mayaud C, Cadranet J. Rituximab-induced lung disease: A systematic literature review. *Eur Respir J* 2010;35:681-7.
82. England BR, Sayles H, Michaud K, et al. Chronic lung disease in U.S. Veterans with rheumatoid arthritis and the impact on survival. *Clin Rheumatol* 2018;37:2907-15.

ONLINE
KONGRE

TRD 2020 ULUSAL ROMATOLOJİ BULUŞMASI

12-17 EKİM
2020



dijitalkongre.com

DİJİTAL PLATFORMDA
HEP BİRLİKTEYİZ !

www.romatoloji2020.org

Romatolojide Hedef 2020 Sempozyumu

18-20 Kasım 2020
Online Sempozyum



dijitalkongre.com

Ulusal
ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology