

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: 13 • Sayı / Issue: 1 • Nisan / April 2021

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



S. Özbek, 2019

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

Sahibi / Owner

Türkiye Romatoloji Derneği adına / On behalf of the
Turkish Society for Rheumatology
Fatoş Önen

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, Ankara, Türkiye

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3443-3117

Gülen Hatemi

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

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1952-1135

Türkiye Romatoloji Derneği (TRD)

Yönetim Kurulu (2021-2023) /

Turkish Society for Rheumatology Executive Committee (2021-2023)

Başkan / President

Fatoş Önen, İzmir, Türkiye

Başkan Yardımcısı / Vice President

Yasemin Kabasakal, İzmir, Türkiye

Genel Sekreter / Secretary General

Servet Akar, İzmir, Türkiye

Sayman / Treasurer

A. Merih Birlik, İzmir, Türkiye

Üyeler / Members

Gökhan Keser, İzmir, Türkiye

Timuçin Kaşifoğlu, Eskişehir, Türkiye

Taşkın Şentürk, Aydın, Türkiye

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Ali Akdoğan, Ankara

Sibel Aydın - Ottawa, Kanada

Müge Bıçakçıl, İstanbul

Ayşe Çefle, Kocaeli

Ediz Dalkılıç, Bursa

Doruk Erkan, New York, ABD

Ali İhsan Ertenli, Ankara

Ahmet Gül, İstanbul

Vedat Hamuryudan, İstanbul

Murat İnanc, İstanbul

Yasemin Kabasakal, İzmir

Timuçin Kaşifoğlu, Eskişehir

Gökhan Keser, İzmir

Sedat Kiraz, Ankara

Süleyman Serdar Koca, Elazığ

Cengiz Korkmaz, Eskişehir

Melike Melikoğlu, İstanbul

Fatoş Önen, İzmir

Mehmet Akif Öztürk, Ankara

Salih Pay, Ankara

Nurhan Sutcliffe, Barts, İngiltere

İsmail Şimşek, San Diego, ABD

Ender Terzioğlu, Antalya

Abdurrahman Tufan, Ankara

Mehmet Tunca, İzmir

Murat Turgay, Ankara

Süle Yavuz Uppsala, İsveç

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

Project Coordinators

Duygu Yıldırım

Gamze Aksoy

Gülşah Akın

Hatice Sever

Melike Eren

Özlem Çelik Çekil

Pınar Akpınar

Rabia Palazoğlu

Research&Development

Nihan Karamanlı

Melisa Yiğitoğlu

Digital Marketing Specialist

Seher Altundemir

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: Özgün Basım Tanıtım San. Tic. Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sok. Oto Sanayi Sitesi No: 21 Kat: 2

Seyrantepe Sanayi, Kağıthane, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 280 00 09 Sertifika No: 48150

Basım Tarihi/Printing Date: Aralık 2020/December 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 **EBSCO, Gale, Index Copernicus, J-Gate** ve **EuroPub** veritabanında indekslenmektedir.

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

Dergide makale yükleme, işlem veya yayımlanma 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 three times in a year original contributions in the form of basic 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 unsolicited reviews.

Journal of Turkish Society for Rheumatology is indexed in **EBSCO, Gale, Index Copernicus, J-Gate** and **EuroPub**.

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© 2021, 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 property 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-İstanbul-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 üç 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 eş zamanlı olarak herhangi bir dergiye gönderilmemiş olmalıdır. Bilimsel toplantılarda sunulmuş bildirilerden hazırlanan yazılar, tamamı yayınlanmamış olmak koşuluyla dergiye gönderilebilir. Gelen yazılar Yayın Kurulu tarafından ön incelemeden geçirilir. Derginin yayın amacına uygun olmayan yazılar doğrudan reddedilebilir ya da hakem değerlendirmesine alınmadan yayın amacına ve yayın kurallarına uygun hale getirilmesi amacıyla yazara geri gönderilir. Dergi kapsamına uygun görülen yazılardan klinik araştırma, deneysel çalışma, derleme ve olgu sunumu sınıfı yazılar hakem değerlendirme (eş değerlendirme/peer review) sürecine girerler. Yayın Kurulu, hakem yorum ve önerileri doğrultusunda dergiye gönderilen yazıların yayına hazırlanması aşamalarında gerekli gördüğü düzeltme ve değişiklikleri önermeye yetkilidir. Dil birliğini

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

Araştırma Etiği

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

Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

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

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

Yazar Sorumluluğu

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

Hakem Sorumlulukları

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

Editör Sorumlulukları

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

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

YAYIN POLİTİKASI

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

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

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

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

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

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

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

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

GENEL KURALLAR

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

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

Sayfa 1: Başlık sayfası

Sayfa 2: Türkçe Başlık, Özet ve Anahtar Sözcükler

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

Sayfa 4 ve sonrası: Temel Metin

Sonraki sayfa: Kaynaklar

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

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

Başlık Sayfası

Başlık sayfasında aşağıdaki sıralama gözetilmelidir:

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

Türkçe Özet

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

İngilizce Özet

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

Temel Metin

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

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

Tablo, Şekil ve Resimler

Metinde 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 three times in a year 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

- 1 Romatolojide kadının dünü, bugünü, yarını**
Women's past, present, tomorrow in rheumatology
Emine Duygu Ersözlü, Melda Ulaş Güncan; Adana, Mersin, Türkiye
- 6 Complete blood count derived haematological parameters do not correlate with disease activity in patients with radiographic axial spondyloarthritis**
Tam kan sayımından türetilen hematolojik parametreler radyografik aksiyel spondiloartritlerde hastalık aktivitesi ile korele değildir
Didem Şahin Eroğlu, Murat Torgutalp, Serdar Sezer, Müçteba Enes Yayla, Maide Özel, Tahsin Murat Turgay, Aşkın Ateş, Gülay Kınıklı; Ankara, Türkiye
- 12 Magnetic resonance evaluation of sacroiliac joint involvement in Behcet's disease: A cross-sectional study**
Behçet hastalığında sakroiliak eklem tutulmasının manyetik rezonans ile değerlendirilmesi: Kesitsel bir çalışma
Muammer Topaloğlu, Serdar Kaymaz, Uğur Karasu, Nuran Sabir, Firdevs Ulutaş, Veli Çobankara; Denizli, Türkiye
- 17 Ankilozan spondilit hastalarında böbrek taşı oluşumu ile bağırsak enflamasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**
Evaluation of the relationship between kidney stone formation and intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis
Hava Demirhan, Tuncer Temel, Nevbahar Akçar Değirmenci, Zeynep Küskü Kiraz, Sükrü Saygın Demir, Döndü Üsküdar Cansu, Cengiz Korkmaz; Eskişehir, Türkiye

Derleme / Review

- 22 Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ile idiyopatik pulmoner fibroz arasındaki temel farklar**
The main differences between connective tissue diseases-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis
Ahmet Karataş, Burak Öz, Rabia Pişkin Sağır, Mustafa Gür, Süleyman Serdar Koca; Eskişehir, Türkiye
- 29 Sistemik skleroz ve pulmoner hipertansiyon**
Systemic sclerosis and pulmonary hypertension
Mustafa Özmen, Sercan Gücenmez, Eda Otman Akat; İzmir, Türkiye

Haberler / News

2020 Yılından Haberler - Hazırlayan: Gülay Koca

Sevgili Okurlarımız,

2009 yılından beri yayınlanan Ulusal Romatoloji Dergisi'nin (eski adıyla RAED dergisi), 2020 yılından itibaren Ulusal ve Uluslararası dizinlere girme hedefi doğrultusunda geçtiğimiz bir yıl içinde ciddi bir yol kat ettiğimizi düşünüyorum.

Geçtiğimiz yıl süresince tüm dünyayı sarsan COVID-19 pandemisine rağmen dergimiz düzenli bir şekilde yayımlanarak EBSCO, J-Gate, Index Copernicus, EuroPub ve GALE indekslerine girmeyi başarmıştır.

Yine 2020 yılı içinde dergimiz ULAKBİM'e (TR-Dizin) giriş için gerekli olan en önemli kriterleri karşıladıktan sonra ilgili kurumlara gerekli başvurular yapılmış olup, değerlendirme sonucu beklenmektedir.

2021 yılı yayın hayatına yenilenmiş Editörler Kurulu ile başlayan dergimizin bu noktaya gelmesinde emeği geçen yazarlarımıza, hakemlerimize ve dernek sekreterimize teşekkür ediyor, Editörler Kurulundaki yeni arkadaşlarımıza da "hoş geldiniz" diyorum.

Ulusal Romatoloji Dergisi'nin TR-Dizin dışında, başta PubMed olmak üzere diğer uluslararası indekslere de dahil olmasını amaçlamaktayız. Bu çerçevede 2021 yılı içerisinde Ağustos ve Aralık aylarında basılacak olan 2. ve 3. sayılarımız için "özgün klinik araştırmalar" başta olmak üzere; derleme, olgu bildirimini gibi tüm akademik çalışmalarınızla Ulusal Romatoloji Dergisi'ni desteklemeye devam edeceğinizi umuyorum. Yine bu amaç doğrultusunda yayınlanacak olan yazıların kalitesi kadar "İngilizce" olarak yayınlanması da önem taşımakta olup, bu konuda da çaba harcayacağınıza inanıyorum.

Saygılarımla,

Editörler Kurulu adına

Haner Direskeneli

Editör

Romatolojide kadının dün, bugün, yarını

Women's past, present, tomorrow in rheumatology

Emine Duygu Ersözlü¹, Melda Ulaş Güncan²

¹Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

²Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Öz

Amaç: Türkiye'de kadın romatologların akademik hayatta ve Türkiye Romatoloji Derneği yönetim kurulundaki konumlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.

Yöntem: 1993 yılından itibaren Türkiye Romatoloji Derneği'nin kayıtları günümüze kadar incelenmiştir. 2020 yılı itibarıyla görev yapan romatologlar akademik ünvanlarıyla kaydedilmiştir.

Bulgular: 1993 yılı dernek kayıtlarına göre ülkemizde 8 erkek (%66,7) ve 4 kadın (%33,3) üye varken, 2020 yılında 205 erkek (%52,2) ve 188 kadın (%47,8) üye bulunmaktadır. Romatoloji derneğinde günümüze kadar dernek başkanlığı yapan erkek sayısı 11 (%84,6) iken kadın sayısı 2'dir (%15,4). 2020 yılı itibarıyla 89 romatoloji profesörünün 39'u (%43,8), 54 doçentin 24'ü (%44,4) ve 19 doktor öğretim üyesinin 6'sı (%31,5) kadın olup kadın akademisyen oranı %42,5'tir. Romatoloji eğitimi devam eden 99 romatoloji uzmanlık öğrencisinin 47'sini (%47,4) kadınlar oluşturmaktadır.

Sonuç: Türkiye'de kadın romatolog sayısı erkek romatolog sayısına hemen hemen benzer olmasına rağmen akademik hayatta ve dernek yönetiminde yeterli ve beklenen çoğunluğa ulaşamamıştır.

Anahtar Kelimeler: Romatolog, kadın, akademik

Abstract

Objective: We aimed to evaluate the role of women in academic and administrative structure in rheumatology, in Turkey.

Methods: The records of Turkish Society for Rheumatology were reviewed starting from 1993. Rheumatologists who served in the Society, and their academic titles were identified.

Results: There were 8 (66.7%) men and 4 (33.3%) women members in 1993, while there were 205 (52.2%) men and 188 (47.8%) women in 2020. Eleven (84.6%) men and 2 (15.4%) women served as the president of the Turkish Society for Rheumatology until today.

As of 2020, 39 (43.8%) of 89 rheumatology professors, 24 (44.4%) of 54 associate professors and 6 (31.5%) of 19 physician lecturers are women, and the ratio of female academicians is 42.5%. Forty-seven (47.4%) of 99 rheumatology residents who continue their rheumatology education are women.

Conclusion: Although the number of men and women rheumatologists are almost similar, the number of women in academic positions and executive committees of the Society has not reached the expected and sufficient quantity.

Keywords: Rheumatologist, woman, academic

Giriş

Kadınların kurumsal top içine girebilmesi, yani bir top okulunda okuyabilmesi, mezun olabilmesi ve çalışma izni alabilmesi 19. yüzyılın ikinci yarısında başlayıp 20. yüzyıla, iki dünya savaşı arasındaki döneme kadar süren uzun bir mücadelenin sonucunda gerçekleşebilmiştir. Bu zorlu mücadelenin esas kahramanları ise bu uğurda savaşan kadınlardır. Türkiye Cumhuriyeti'nin ilk kadın tıp doktoru ise Safiye Ali'dir. Aynı zamanda tıp eğitimi veren ilk kadındır.

[1]

Romatoloji, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de nispeten daha az doktor ve akademisyenin bulunduğu bir bilim dalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) iç hastalıklarına bağlı romatoloji "board" sınavı ilk kez 1972 yılında yapılmış, ülkemizde ise 1993 yılında romatoloji kendi başına bir alt uzmanlık alanı olarak kabul edilmiştir. Türkiye'de iç hastalıklarına bağlı romatolojinin ilk kurulması 1950'li yılların başında Dr. Tayyar Kuşçu ile başlar. Dr. Tayyar Kuşçu romatoloji eğitimi ABD'de almıştır. Ülkemizde Şişli Etfal Hastanesi'nde romatoloji

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Melda Ulaş Güncan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Tel.: +90 507 285 01 11 E-posta: drmeldaulas@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2139-9164

Geliş Tarihi/Received: 04.07.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 21.11.2020

Atıf / Cite this article as: Ersözlü ED, Ulaş Güncan M. Romatolojide kadının dün, bugün, yarını. Ulus Romatol Derg 2021;13(1):1-5



ünitesini kurmuş ancak genç yaşta bir trafik kazasında hayatını kaybetmiştir.^[2,3] İlk kadın romatoloğumuz ise Prof. Dr. Meral Koniçe'dir. Prof. Dr. Meral Çalgüneri, Prof. Dr. Eren Erken ve Prof. Dr. Nurşen Düzgün sırayla takip eden kadın romatologlarımızdır. Prof. Dr. Meral Koniçe, Prof. Dr. Meral Çalgüneri, Prof. Dr. Eren Erken ve Prof. Dr. Huri Özdoğan ile birlikte Türkiye Romatoloji Derneği'nin 12 kurucu üyesi arasındadırlar.

Türkiye'nin ilk kadın romatoloğu olan Prof. Dr. Meral Koniçe 1943 yılında Karaman'da doğmuştur. 1966 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirmiş, 1971 yılında aynı fakültede iç hastalıkları ihtisasını tamamlamıştır. 1971 yılında Dünya Sağlık Örgütü bursuyla İngiltere'de *Medical Research Council*de romatoloji araştırma ünitesinde çalışmıştır. 1975'te Türkiye'ye dönerek iç hastalıkları romatoloji laboratuvarında immüno Floresans mikroskopisi ile antikor tayinine başlamıştır. 1977 yılında doçent olarak atanmış Meral Koniçe, 1982 yılında profesörlük ünvanı almıştır. 1979 yılında *The London Hospital Medical Collage* kemik ve eklem araştırma ünitesinde, 1981 yılında Leiden Üniversitesi'nde doku grubu laboratuvarında çalışmıştır. 1993-2005 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Romatoloji Bilim Dalı başkanlığı yapmış, 2009 yılında emekli olmuştur. Türkiye'de romatolojinin gelişmesinde ve çok sayıda romatoloğun yetişmesinde rolü olan Meral Koniçe 2016 yılında vefat etmiştir.

Türkiye'nin ilk kadın romatologlarından biri olan Meral Çalgüneri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdikten sonra Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 1973 yılında uzmanlık eğitimini tamamlamıştır. 1978-1980 yılları arasında İngiltere'de Leeds Üniversitesi'nde Romatoloji Kliniği'nde çalışmıştır. Kariyerine Hacettepe Üniversitesi'nde devam eden Prof. Dr. Meral Çalgüneri 1984 yılında doçentlik, 1994 yılında profesörlük ünvanını almış, 2011 yılında emekli olmuştur.

Eren Erken Türkiye'nin ilk kadın romatologlarından olup, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1976 yılında bitirdikten sonra 1976-1980 yılları arasında Çukurova Üniversitesi'nde iç hastalıkları uzmanlık eğitimini tamamlamıştır. Boston Üniversitesi'nde romatoloji, Almanya'da *Universitaet Göttingen*'de immünoloji kliniklerinde çalışmıştır. 1986 yılında doçent ve 1992 yılında profesör ünvanı almış, 2019 yılında emekli olmuştur.

Nurşen Düzgün, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni bitirdikten sonra aynı üniversitede iç hastalıkları ihtisasını tamamlamıştır. 1984 yılında doçentlik ve 1991 yılında profesörlük ünvanı alan Nurşen Düzgün uzun yıllar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı başkanlığı yapmıştır. Nurşen Düzgün 2016

yılından itibaren çalışmalarına Ufuk Üniversitesi'nde devam etmektedir.

Ayşe Huri Özdoğan, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde iç hastalıkları ihtisasını tamamlamıştır. Aynı fakültede kariyerine devam eden Ayşe Huri Özdoğan, 1985 yılında doçentlik ve 1991 yılında profesörlük ünvanı almıştır. 2017 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'ndan emekli olmuştur.

Geçtiğimiz yarım yüzyıl boyunca tıp dünyasında; tıbbi eğitim, istihdam, akademik ilerleme ve terfi olanakları bakımından cinsiyet eşitsizliklerinin azaltılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu ilerlemeye rağmen, genel olarak tıpta ve özellikle akademik tıpta önemli cinsiyet farklılıkları devam etmektedir.^[4] Günümüzde tıp fakültelerinde sınıfların yaklaşık yarısı kız öğrencilerden oluşmasına rağmen akademik hayatta kadınlar daha az rol almaktadır.^[5] Benzer sayıda erkek ve kadın tıbbi kariyere başlasa dahi, kariyer basamaklarının her aşamasında kadın sayısında göreceli bir azalma gözlenmektedir.^[6] Tıp fakültelerinde kadın öğretim üyeleri, akademik tıptaki sayıları ile orantılı olarak kıdemli akademik kademelere ve pozisyonlara ilerleyememiştir.^[7] Fakülte düzeyinde kadınların yetersiz temsili akademik tıp dünyasında hala önemli bir sorundur. Tam zamanlı öğretim üyelerinin sadece %38'ini kadınlar oluşturmaktadır.^[8] Bu durum en çok akademinin üst düzeylerinde ve liderlik pozisyonlarında dikkat çekicidir.

Bu makale ile ülkemizde kadın romatologların akademik hayattaki yeri ve yönetime katılımlarını ortaya koymak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Türkiye'de 2020 yılı itibarıyla görev yapan romatologlar çalıştıkları kurum ve hastane, varsa akademik ünvanları ile kaydedilmiştir. Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) kayıtları 1993 yılından itibaren incelenmiş, yıllar içinde değişen yönetim kurulu üyeleri kaydedilmiştir.

Çalışma için Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 20.01.2021 tarih ve 65 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler bilgisayara kaydedilerek "IBM SPSS Statistic 26.0" programı ile analiz edilmiştir. Sonuçlar için sadece tanımlayıcı istatistik yöntemlerinden yüzdeler, ortalama ve standart sapma kullanılmıştır.

Bulgular

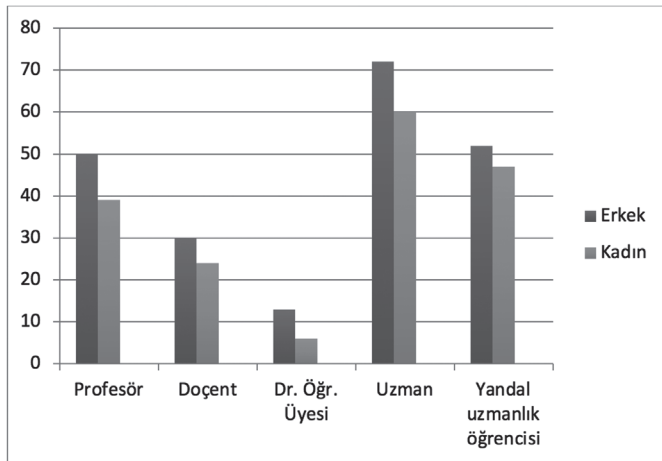
Türkiye'de 1994 yılı verilerine göre 22 romatolog vardı. Bu romatologların ise sadece 8'i (%36,3) kadın idi. 2020 itibarıyla 48 ilde toplamda 138 merkezde romatoloji

kliniği aktif olarak çalışmaktadır. Ülkemizde 188'i (%47,8) kadın olmak üzere toplamda 393 romatolog ve romatoloji uzmanlık öğrencisi bulunmaktadır.

Romatoloji camiasında toplam 89 profesör, 54 doçent, 19 doktor öğretim üyesi görev yapmaktadır. Seksen dokuz romatoloji profesörünün 39'u (%43,8), 54 doçentin 24'ü (%44,4) ve 19 doktor öğretim üyesinin 6'sı (%31,5) kadın olup kadın akademisyen oranı %42,5'tir. 2020 yılı itibarıyla hali hazırda uzman doktor ünvanı ile görevine devam eden 132 romatoloğun 60'ı (%45,4) kadınlardan oluşmaktadır. Romatoloji eğitimi devam eden 99 romatoloji uzmanlık öğrencisinin 47'sini (%47,4) kadınlar oluşturmaktadır (Grafik 1). Türkiye'de 135 romatoloji kliniği mevcut olup, romatoloji eğitimi veren 31 klinik bulunmaktadır. Eğitim veren kliniklerde görev yapan kadın bölüm başkanı/şeflerinin oranı 10/31 (%31,2)'dir.

Ülkemizde romatologların tam zamanlı çalıştıkları kliniklere bakıldığında; devlet üniversitelerinde çalışmakta olan 118 romatoloğun 45'i (%38,1) kadın olmasına karşın vakıf üniversitelerinde görev yapan 19 romatoloğun 14'ü (%73,7) kadındır. Devlet hastaneleri, eğitim ve araştırma hastaneleri ve şehir hastanelerinde görev yapan 99 romatoloğun 48'i (%48,5) kadındır. Özel hastanelerde 17'si (%41,5) kadın olmak üzere toplam 41 romatolog çalışmaktadır. Tam zamanlı özel muayenehanesinde çalışan 18 romatoloğun 5'i (%27,8) kadındır. 2020 yılında Türkiye'de romatologların tam zamanlı çalıştığı hastanelere göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

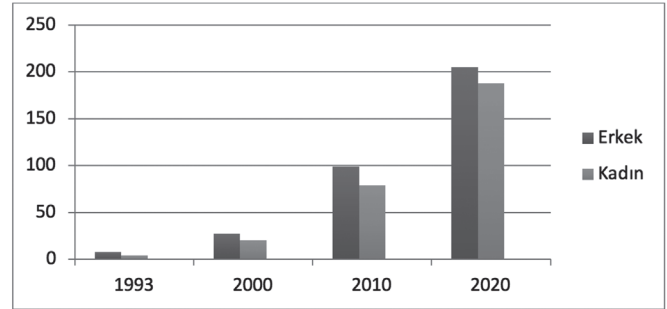
1993 yılında 8 erkek (%66,7) ve 4 kadın (%33,3) kurucu üye ile icraata başlayan TRD, 2000 yılında 27 erkek (%57,5) ve 20 kadın (%42,5) üye, 2010 yılında 99 erkek (%55,6) ve 79 kadın (%44,4) üye ve 2020 yılı itibarıyla 205 erkek (%52,2) ve 188 kadın (%47,8) üye ile faaliyetlerine devam etmektedir. Dernek üyelerinin yıllara göre dağılımı Grafik 2'de verilmiştir.



Grafik 1. 2020 yılında Türkiye'deki kadın ve erkek romatologların akademik dağılımı

Tablo 1. 2020 yılında Türkiye'de uzman romatologların tam zamanlı çalıştığı hastanelere göre dağılımı

Hastane Türü	Kadın (%)	Erkek (%)	Toplam
Devlet Üniversiteleri	45 (%38,1)	73 (%61,9)	118
Vakıf Üniversiteleri	14 (%73,7)	4 (%26,3)	18
Devlet/Şehir/Eğitim ve Araştırma Hastaneleri	48 (%48,5)	51 (%51,5)	99
Özel Hastaneler	17 (%41,5)	24 (%58,5)	41
Muayenehane	5 (%27,8)	13 (%72,2)	18



Grafik 2. Türkiye Romatoloji Derneği'nin kadın ve erkek üyelerinin yıllara göre dağılımı

Ülkemizde 1993 yılı itibarıyla faaliyete geçen romatoloji derneğinde 1993-1996 yılları arasında dernek yönetiminde bulunan 5 üyenin yalnızca biri (%20) kadın idi. 1996-2000 yılları arasında dernek yönetimindeki kadın oranı değişmemiştir. 1993-2020 yılları arasında dernek yönetiminde bulunan toplamda 66 üyelikten ancak 14'ü (%21,2) kadınlar tarafından temsil edilmiştir. 2020 itibarıyla yönetim kurulunda bulunan yedi üyenin ise yalnızca biri (%14,2) kadındır. Romatoloji derneğinde günümüze kadar dernek başkanlığı yapan erkek sayısı 11 (%84,6) iken kadın sayısı 2'dir (%15,4). Bilimsel kurullarda ise 2010'dan itibaren toplamda 44 üyelikten 15'i (%34) kadınlar tarafından temsil edilmiştir. Bugün itibarıyla, 2020 yılındaki mevcut bilimsel kuruldaki 9 üyeden 6'sı (%66,6) kadındır.

Tartışma

Türkiye'de akademik olarak ilk romatoloji ünitesi İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 1966 yılında Prof. Dr. Nihat Dilşen tarafından kuruldu. Bunu 1977 yılında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1978 yılında Ege Üniversitesi, 1982 yılında Çukurova Üniversitesi, 1984 yılında Hacettepe Üniversitesi ve 1990 yılında Marmara Üniversitesi takip etmiştir. 1993 yılı sonunda Türkiye'de toplam 6 romatoloji ünitesi ve 9 öğretim üyesi vardı.^[2] 2020 yılı verilerine göre 35 devlet üniversitesi, 9 vakıf ünitesi bünyesinde toplam 44 üniversitede romatoloji bilim dalı bulunmaktadır.

2015 yılında yayınlanan Kilian ve ark.'nın^[9] yaptıkları çalışmada Amerika'da çalışmakta olan 5.595 romatoloğun %41'inin kadın olduğu belirtilmiş, aynı çalışmada pediatrik

romatologlar arasında kadın oranı %68 olarak verilmiştir. İmmünoloji-allerji bölümünde bu oran %32,6, hematolog ve onkologlar arasında bu oran %37,8'dir.^[5,8] Birçok bölümde kadın sayısı erkeklerin gerisinde kalmakla birlikte ülkemizde 188'i (%47,8) kadın olmak üzere toplamda 393 romatolog bulunmaktadır. Türkiye'de kadın romatolog sayısı erkek romatolog sayısına hemen hemen benzerdir.

Profesör, dekan ve akademik kadrolarda erkekler daha sık görev almaktadır. Amerika'da akademik olarak çalışma hayatına devam eden kardiyologların %16,5'i kadındır.^[4] Hematolog ve onkologların birlikte değerlendirildikleri çalışmada kadın akademisyenlerin oranı %35,7 olup, kadın profesörlerin %21,9'u, doçentlerin %35,7'si, yardımcı doçentlerin %45,4'ü kadındır.^[8] Amerika'da 2019 yılında yayınlanan Ngaage ve ark.'nın^[10] yaptığı çalışmada plastik cerrahide akademisyenlerin %18'inin kadın olduğu bildirilmiştir. Blumenthal ve ark.'nın^[5] yayınladıkları makalede Amerika'da immünoloji-allerji bölümünde, profesörlerin %14,1'i, doçentlerin %22,3'ü, yardımcı doçentlerin %63,6'sı, toplam akademik kadroların %36,3'ünün kadın olduğu belirtilmiştir. Türkiye'de romatolojide profesörlerin %43,8'i, doçentlerin %44,4'ü kadın olup kadın akademisyen oranının diğer ülke ve bölümlerde yapılan çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğunu ancak halen eşitliği yakalayamadığı gözlenmektedir. Devlet üniversitelerindeki kadın romatolog oranı %38,5 olup diğer ülkelere benzer sonuç gözlenmektedir. Vakıf üniversitelerinde ise çalışan kadın romatolog oranı %73,7'dir. Türkiye'de vakıf üniversitelerinin Ankara ve İstanbul gibi büyük şehirlerde olması ve vakıf üniversitelerinin ekonomik koşullar açısından erkekler tarafından daha az tercih edilmesi bu durumun nedenleri arasında görülebilir. Amerika'da pediatrik ve erişkin romatoloji yandal uzmanlık öğrencilerinin %57'si, Türkiye'de erişkin romatoloji yandal uzmanlık öğrencilerinin %47,4'ü kadındır.^[9] Akademilerdeki kadın hekimler için kıdemde de eşitsizlikler vardır. Bugüne kadar, cerrahi, acil tıp, kardiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları da dahil olmak üzere incelenen çoğu tıbbi uzmanlıkta profesörlük oranında cinsiyet farklılıkları tespit edilmiştir.

2014 yılında Amerika'daki tıp fakültelerinde yapılan bir araştırmada bölüm şeflerinin %24'ünün ve bölüm başkanlarının %15'inin kadın olduğu bildirilmiştir.^[8] Plastik cerrahide eğitim kliniklerinin %13'ünde, hematoloji ve onkoloji kliniklerinde ise %30'unda bölüm başkanları kadındır.^[8,10] Türkiye'de romatoloji eğitimi veren kliniklerde görev yapan kadın bölüm başkanı/şeflerinin oranı %31,2'dir. Liderlikteki bu cinsiyet farkına katkıda bulunabilecek çeşitli faktörler vardır. Tıp fakültelerinde ve kurumlarda akademik kariyer, araştırma sayısı, klinik hizmet, tıp eğitimine katkı ve

daha az ölçülebilir ek faktörler olmak üzere bir dizi faktöre dayanmaktadır.^[5,8]

Ulusal ve uluslararası toplantılardaki konuşmacılar içinde yine erkek sıklığı daha fazladır.^[5] Bizim ülkemizde romatoloji kongrelerine bakıldığında konuşmacı sayıları kadın lehine olmasına rağmen oturum başkanlarında halen erkek romatolog sayısı fazladır.

Ülkemizde romatoloji derneği ilk olarak 1993'te Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği ismiyle faaliyete geçmiştir. 2012 yılında derneğin adı TRD olarak değiştirilmiştir. On üç kez değişen dernek yönetiminde kadınlar sadece 2 kez başkanlık görevi almışlardır.

Erkeklerle benzer performansta çalışmalarına rağmen kadınlar ev işlerinde daha çok görev almakta, bununla birlikte maddi olarak daha az para kazanmaktadır. Amerika'da yapılan bir çalışmada aynı işe eşit ücret ödenmesini sağlayan yasalara rağmen, kadın hekimlerin aynı uzmanlıkta ve akademik titrede erkek meslektaşlarından daha az maaş aldığı gösterilmiştir. Sağlık dışı sektörlerde ise maaş cinsiyet açığı azalmış olsa da, kadın hekimler için maaş açığı 1996-2000 arasında 34.620 dolardan 2006-2010 arasında 56.019 dolara yükselmiştir. 20.329 ABD'li doktora uygulanan bir ankette, tam zamanlı erkek doktorlar, tam zamanlı kadın doktorlardan daha yüksek ortalama maaş bildirmişlerdir. Akademik kadın hekimlerin, yaş, deneyim, uzmanlık, fakülte sıralaması ve araştırma ve klinik üretkenlik ölçütlerine göre ayarlama yapıldıktan sonra akademik erkek hekimlere göre yılda yaklaşık 20.000 dolar daha az kazanç sağladığı görülmüştür. Kadın hekimlerin hem akademik kurumlarda hem de özel muayenehane ve hastanelerde daha düşük ücretlerle çalıştığı ortaya konmuştur.^[5,7] Plastik cerrahide akademik gelir düzeyi kadın ve erkekler arasında benzer olmakla birlikte, genel anlamda pazarın %92'si erkek egemenliğindedir.^[10] Ülkemiz şartlarında devlet hastaneleri ve devlet üniversitelerinde hekim maaşları konusunda kadın erkek eşitliği sağlanmıştır. Ancak özel hastaneler ve muayenehane gelirleri açısından erkek romatologlar daha avantajlıdır. Özel hastanelerde tam zamanlı çalışan romatologların %58,5'i, tam zamanlı özel muayenehanesi olan romatologların %72,2'si erkektir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Romatologların akademik yayın sayısı ve makalelerin yayınladıkları indeksler çalışmaya alınmamıştır. Romatologların tam zamanlı çalıştıkları kurumlar belirtilmiş ancak yarı-zamanlı çalışma durumları ve kurumları çalışmaya dahil edilememiştir.

Sonuç

Sonuç olarak tüm dünyada ve ülkemizde tıbbın birçok alanında erkek egemenliği sayısal ve yönetsel olarak

devam etmektedir. Türkiye’de kadın romatolog sayısı erkek romatolog sayısına hemen hemen benzer olmakla birlikte akademik ve dernek yönetiminde yeterli ve beklenen çoğunluğa ulaşamamıştır. İlerleyen yıllarda romatolog kadın hekimlerin akademik hayatta ve yönetimde daha fazla rol almaları gerekliliğini vurguluyoruz.

Yazar Görüşü

Kadın hekimler; tüm meslek gruplarında olduğu gibi toplumsal cinsiyet eşitsizliğinden kaynaklı sorunlar yaşamakta ve aynı konumdaki erkek meslektaşlarına göre dezavantajlı konumlarda kalabilmektedirler. Cinsiyet uzmanlık alan seçiminde, akademik yaşamda yükselmelerinde, üniversitelerde veya hastanelerde yönetici konumlarda yer alışlarında, derneklere veya kurullarda başkanlık ve kurul seçimlerinde, mesleki örgütlenme çalışmalarına katılımlarında maalesef etkili olmaktadır. Ülkemizde kadın romatolog ve erkek romatolog sayılarının benzer olmasına rağmen derneğimizde başkanlık ve yönetim kurulunda temsil edilme oranlarına bakıldığında zaman; bu konuda daha çok kadın romatoloğun aktif olmasının ve kurullarda yer almasının gerekliliği aşıkardır. Kadının gücü biz olabilme doğasından gelir. Biz olabilen bireyler iş hayatının her alanında ben olabilen bireylere göre daha başarılı olma potansiyeline sahiptir. Bu verilerin ışığında daha çok katılımla, daha aktif olarak görev alacak kadın hekimlerimizle gelecek yıllarda bu oranların artacağına inanmaktayız.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Mersin Üniversitesi Etik Kurulu’ndan 20.01.2021 tarih ve 65 sayılı kararı ile etik onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.D.E., **Dizayn:** E.D.E., **Veri Toplama veya İşleme:** M.U.G., **Analiz veya Yorumlama:** E.D.E., M.U.G., **Literatür Arama:** M.U.G., **Yazan:** E.D.E., M.U.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Konya D. Turkey’s first woman doctor: Safiye Ali and activities. J Soc Sci Hum Res 2018;19:35-54.
2. Yazıcı H. Rheumatology in Turkey. Rheumatology in Europe. 1994;23/3:116-117.
3. Yazıcı H. Dünya’da ve Türkiye’de 1950 yılından sonra tıp dallarındaki ilerlemelerin tarihi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1988:391-4.
4. Bluementhal DM, Olenski AR, Yeh RV, et al. Sex differences in faculty rank among academic cardiologist in the United States. Circulation 2017;135:506-17.
5. Blumenthal KG, Huebner EM, Banerji A, et al. Sex differences in academic rank in allergy/immunology. J Allergy Clin Immunol 2019;144:1697-702.
6. Harrington KA, Chang G. Women in academic musculoskeletal radiology. Clin Imaging 2018;52:180-2.
7. Ash AS, Carr PL, Goldstein R, Friedman RH. Compensation and advancement of women in academic medicine: Is there equity? Ann Intern Med 2004;141:205-12.
8. Riaz IB, Siddiqi R, Zahid U, et al. Gender differences in faculty rank and leadership positions among hematologist and oncologist in the United States. JCO Oncol Pract 2020;16:e507-16. doi: 10.1200/OP.19.00255.
9. Kilian A, Upton LA, Battafarano DF, Monrad SU. Workforce trends in rheumatology. Rheum Dis Clin N Am 2019;45:13-26.
10. Ngaage LM, Harris C, Rosen C, et al. Sex disparity in academic rank and industry payments to plastic surgeons. Ann Plast Surg 2020;84:201-7.

Complete blood count derived haematological parameters do not correlate with disease activity in patients with radiographic axial spondyloarthritis

Tam kan sayımından türetilen hematolojik parametreler radyografik aksiyel spondiloartritlerde hastalık aktivitesi ile korele değildir

Didem Şahin Eroğlu¹, Murat Torgutalp¹, Serdar Sezer¹, Müçteba Enes Yayla¹, Maide Özel², Tahsin Murat Turgay¹, Aşkın Ateş¹, Gülay Kınıklı¹

¹Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

²Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Objective: Low disease activity is aimed to preserve functional status in radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA). However, disease activity indices use erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels, which might not uniformly reflect active disease. Complete blood count (CBC) test is routinely performed in daily practice and components of CBC may reflect ongoing inflammation. In this single-centred retrospective study, we aimed to determine the associations of CBC parameters with disease activity indices in r-axSpA patients.

Methods: Patients and healthy controls, who presented to our rheumatology outpatient clinic from January 2018 to September 2020, were recruited to the study. Sixty-four patients diagnosed with r-axSpA were compared with sex- and age- matched 53 patients with Behçet's syndrome and 79 healthy controls. The demographic characteristics and laboratory parameters including CBC, ESR and CRP values of the participants were recorded. Disease activity indices such as Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index (BASDAI) and Ankylosing Spondylitis Disease Activity score (ASDAS) were scrutinized. One-Way ANOVA and Spearman test were used to compare the groups and to calculate the correlation of parameters with disease activity indices, respectively. All statistics were done in SPSS version 21 with a p-value of <0.05 considered statistically significant.

Results: Demographic characteristics were similar among the groups. The mean platelet volume was significantly lower in r-axSpA patients than in diseased and healthy controls (9.8±0.9 vs 10.3±0.8 vs 10.4 0.9, respectively, p=0.001). CBC components did not correlate with BASDAI and ASDAS. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio were weakly correlated with CRP (r=0.399 and 0.316, respectively).

Conclusion: CBC components do not indicate disease activity in r-axSpA.

Keywords: Ankylosing spondylitis, radiographic axial spondyloarthritis, mean platelet volume, BASDAI, ASDAS

Öz

Amaç: Radyografik aksiyel spondiloartritte (r-axSpA) düşük hastalık aktivitesi sağlanarak fonksiyonel durumun korunması amaçlanmaktadır. Ancak halen kullanılmakta olan hastalık aktivite indeksleri eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi aktif hastalığı net olarak yansıtmayan parametreleri kullanılmaktadır. Tam kan sayımı (TKS) testi günlük pratikte rutin olarak kullanılmaktadır ve TKS'nin bileşenleri devam eden enflamasyonu yansıtabilir. Bu tek merkezli retrospektif çalışmamızda, r-axSpA hastalarında TKS parametrelerinin hastalık aktivite indeksleri ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak 2018-Eylül 2020 tarihleri arasında romatoloji polikliniğimize başvuran hastalar ve sağlıklı kontroller çalışmaya alındı. Altmış dört r-axSpA tanısı olan hasta, cinsiyet ve yaş eşleştirilmiş 53 Behçet sendromlu hasta ve 79 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldı. Hastaların demografik özellikleri, TKS, ESH ve CRP gibi laboratuvar parametreleri kaydedildi. Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI) ve Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite skoru (ASDAS) gibi hastalık aktivite indeksleri kaydedildi. Grupları karşılaştırmak ve parametrelerin hastalık aktivite indeksleri ile korelasyonunu hesaplamak için sırasıyla tek yönlü ANOVA ve Spearman testi kullanıldı. Tüm istatistikler SPSS 21 versiyonunda yapıldı ve p değeri <0,05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Demografik özellikler grupları arasında benzerdi. Ortalama trombosit hacmi r-axSpA hastalarında, hastalıklı ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla 9,8±0,9, 10,3±0,8, 10,4±0,9, p=0,001). TKS bileşenleri BASDAI ve ASDAS ile korele değildi. Nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranı, CRP ile zayıf bir şekilde korelasyon gösterdi (sırasıyla r=0,399 ve 0,316).

Sonuç: TKS bileşenleri r-axSpA'da hastalık aktivitesini göstermez.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, radyografik aksiyel spondiloartrit, ortalama trombosit hacmi, BASDAI, ASDAS

İletişim / Correspondence:

Didem Şahin Eroğlu, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

Tel.: +90 312 508 22 34 E-posta: dr.didemsa@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3558-5400

Geliş Tarihi / Received: 23.11.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 18.03.2021

Atıf / Cite this article as: Şahin Eroğlu D, Torgutalp M, Sezer S, Enes Yayla M, Özel M, Turgay TM, Ateş A, Kınıklı G. Complete blood count derived haematological parameters do not correlate with disease activity in patients with radiographic axial spondyloarthritis. Ulus Romatol Derg 2021;13(1):6-11

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Introduction

Radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) or ankylosing spondylitis (AS) is an inflammatory disease characterized by the involvement of mainly the sacroiliac joints and the spine.^[1] Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels have been used for the assessment of disease activity in r-axSpA as well as Bath AS Disease Activity index (BASDAI), which includes patient-reported outcomes.^[2] However, high ESR and CRP levels are detected in 40-50% of patients with r-axSpA, and they do not always reflect the actual disease activity.^[3-5] Therefore, the combination of outcomes reported by patient and laboratory activity parameters, ESR and CRP, are used for the assessment of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity score (ASDAS).^[6] In recent years, there are increasing data about the usage of haematological markers such as the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), the platelet-lymphocyte ratio (PLR), the mean platelet volume (MPV), red cell distribution width (RDW), and the lymphocyte-monocyte ratio (LMR) in rheumatic diseases. Complete blood count (CBC) test is routinely used in diagnosis and follow-ups of patients with r-axSpA and other rheumatic diseases. It is simple and has no additional cost for the evaluation work-up. NLR, PLR, MPV, RDW and LMR are the haematological parameters derived from CBC. It has been shown that these parameters could reflect disease activity in other rheumatic diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), systemic sclerosis (SSc), and rheumatoid arthritis (RA).^[7-9] Nevertheless, there are conflicting results in the literature evaluating these haematological parameters and disease activity in patients with r-axSpA.^[10-13]

There is still an unmet need to define simple biomarkers, and to test the accuracy of laboratory biomarkers related to CBC for the assessment of disease activity in patient with r-axSpA. The aim of this study was to evaluate the relationship between these parameters and disease activity in r-axSpA patients.

Materials and Methods

In this retrospective, single-centre, cross-sectional study, 64 patients with r-axSpA, who were classified according to modified New York criteria and who applied to our rheumatology outpatient clinic, were included.^[14] Fifty-three patients with BS, who fulfilled international study group criteria, were accepted as the diseased control group.^[15] Patients with active infection and/or malignancy and pregnant women at the recruitment time were not included into the study, as well as patients whose complete medical records were not available. As a healthy control group, 74 people were

recruited into the study. Demographic characteristics of the groups (such as sex and age), haematological parameters that included neutrophil, lymphocyte, platelet counts, RDW, MPV in CBC, ESR and CRP levels were recorded by using electronic database of Ankara University Faculty of Medicine. Haematological parameters such as NLR, PLR, MPV and LMR were calculated by using the patients' CBC results. For the evaluation of disease activity and function in r-axSpA patients, BASDAI, ASDAS, and Bath AS Disease Functional index (BASFI) scores were obtained from patients' electronic medical records. Laboratory markers and disease activity indices were evaluated in the same visit with respect to cross-sectional design of the study.

This study was approved by the local research ethics committee of the Ankara University Faculty of Medicine (approval number: I9-586-20). The study was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 21 was performed for statistical analyses. Data were shown as total numbers and percentages for categorical variables. Disease duration was given as the median and interquartile range (IQR). The variables were considered using analytical (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk's test) and visual (histograms, probability plots) methods to control the normal distribution. The chi-square or Fisher's Exact test was used to analyze proportions in diverse groups. Independent sample t-test (or Mann-Whitney U test as a non-parametric substitute) and ANOVA (or Kruskal Wallis test as a non-parametric substitute) were used to analyze the differences between extracted groups, followed by post-hoc tests with Bonferroni correction. The correlation coefficients and their significance were calculated by using the Spearman test. A p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results

There were not any differences with regard to demographic characteristics of three groups (Table 1). Among r-axSpA patients, 36 patients (56.3%) were male and diagnosed at an age of 34.3 ± 12.5 years. The mean age at the study recruitment was 43.3 ± 11.0 years in r-axSpA group. The median disease duration was 7.4 years (IQR 8.00). Among extra axial SPA features, the most common involvement was enthesitis (31.3%) followed by peripheral arthritis (29.7%), uveitis (18.8%), psoriasis (10.9%), inflammatory bowel disease (7.8%) and dactylitis (3.1%). HLA-B27 results were available in 29 patients, 17 of whom were positive. Acute phase reactants (APRs), either CRP or ESR, were high in 38

patients (59.4%), whereas 26 patients (40.6%) had normal APRs.

Among 53 patients with BS, genital ulcer was seen in 46 (86.8%) patients. Forty-three (81.1%) patients had either papulopustular eruption or erythema nodosum. Musculoskeletal involvement was seen in 33 (62.3%) patients. Major organ involvements such as ocular, vascular, neurological and gastrointestinal involvement were present in 33 (62.3%) patients. The mean age at BS diagnosis was 28.8 ± 9.3 years. The median disease duration was 12.0 years (IQR 14.5).

When we compared haematological parameters in r-axSpA patients, patients with BS and healthy controls, platelet and neutrophil counts were higher in the patients with r-axSpA than in the healthy group. While there was no difference in NLR, PLR and RDW values between the r-axSpA and control groups, only the MPV values in the r-axSpA group were significantly lower compared to the healthy controls and the BS group ($p=0.001$) (Figure 1).

Considering the patients with BS, RDW was significantly higher in BS patients than in other two groups. Likewise, NLR was significantly higher than in the healthy subjects but NLR was similar to r-axSpA patients. Haemoglobin levels also differed in BS group from healthy subjects and patients with r-axSpA.

In r-axSpA group, overall BASDAI score and ASDAS-CRP were 3.95 ± 2.52 and 2.64 ± 1.17 , respectively. BASDAI score of 34 patients (53.1%) was higher than 4, whereas

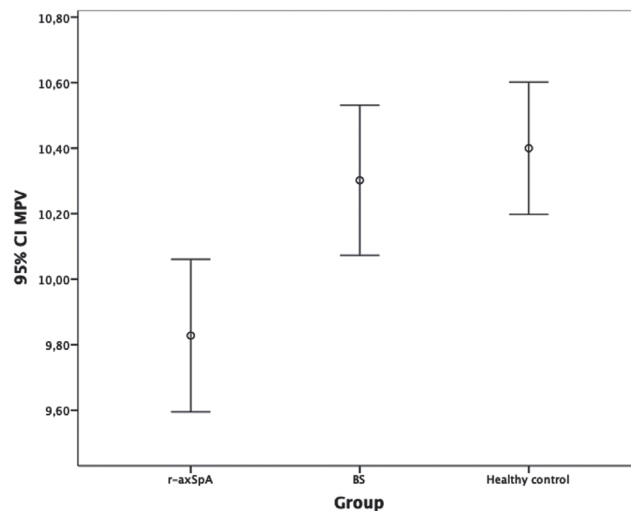


Figure 1. MPV values in patients with r-axSpA and BS, and healthy controls BS: Behçet's syndrome, MPV: Mean platelet volume, r-axSpA: Radiographic axial spondyloarthritis (Post-hoc test results; for r-axSpA and BS, $p=0.013$; for r-axSpA and healthy control, $p=0.001$)

41 patients (64.0%) had high or very high disease activity according to their ASDAS-CRP. Within patients with r-axSpA, when NLR was compared between the patients with BASDAI ≥ 4 and with < 4 , there was not significant difference between the groups (median 1.82 vs 1.70, respectively, $p=0.81$). PLR, MPV and RDW were also similar between the groups (p -values are 0.97, 0.48 and 0.78 respectively). Furthermore, when evaluating according to ASDAS-CRP, NLR, PLR, MPV and RDW were not significantly different between the patients with an ASDAS < 2.1 and with an ASDAS ≥ 2.1 (p -values are 0.27, 0.28, 0.94 and 0.57 respectively). No significant correlation was found between disease activity indices and haematological parameters in the whole group (Table 2) and when patients were divided according to high/normal APRs levels (data not shown). Only CRP level was weakly correlated with NLR and PLR (Table 2).

Among r-axSpA group, biological disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) were being used in 30 patients (46.9%). The remaining 34 patients (53.1%) were being treated with either conventional DMARDs (cDMARDs) and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs. None of the patients among r-axSpA group were using glucocorticoids. Haematological parameters and activity indices did not differ between different treatment groups (data not shown).

In patients with BS, most commonly used agent was colchicine (90.6%). Four patients (7.5%) took prednisolone ≤ 7.5 mg per day. Glucocorticoids had no effect on haematological parameters (data not shown).

Table 1. Clinical characteristics and laboratory parameters of the groups

	r-axSpA (n=64)	BS (n=53)	Healthy control (n=79)	p-value
Age, years	43.3 \pm 11.0	41.9 \pm 10.9	43.7 \pm 14.2	0.73
Sex, male, n (%)	36 (56.3)	33 (62.3)	42 (53.2)	0.58
Hemoglobin, g/dL	14.1 \pm 1.7	13.3 \pm 1.5	13.9 \pm 1.6	0.013
RDW (%)	13.4 \pm 1.4	14.2 \pm 1.4	13.3 \pm 1.3	0.002
Platelet count (x109/L)	312 \pm 86	281 \pm 75	271 \pm 62	0.003
MPV	9.8 \pm 0.9	10.3 \pm 0.8	10.4 \pm 0.9	0.001
Neutrophil count (x109/L)	5.0 \pm 2.1	4.9 \pm 1.8	4.1 \pm 1.2	0.004
Lymphocyte count (x109/L)	2.7 \pm 0.9	2.3 \pm 0.8	2.2 \pm 0.6	<0.001
NLR	2.05 \pm 1.03	2.53 \pm 1.64	1.93 \pm 0.54	0.007
PLR	127 \pm 50	141 \pm 66	130 \pm 39	0.329
ESR, mm/hour	15.1 \pm 14.3	14.8 \pm 13.2	10.2 \pm 7.8	0.021
High ESR, n (%)	13 (20.3)	11 (20.8)	6 (7.6)	0.048
CRP, mg/L	11.0 \pm 15.7	10.0 \pm 18.9	2.7 \pm 2.4	<0.001
High CRP, n (%)	35 (54.7)	20 (37.7)	10 (12.7)	<0.001

BS: Behçet's syndrome, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, MPV: Mean platelet volume, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, r-axSpA: Radiographic axial spondyloarthritis, RDW: Red cell distribution width

Table 2. Correlation of hematological parameters with disease activity indices and acute phase reactants in radiographic axial spondyloarthritis patients

		RDW	MPV	NLR	PLR
BASDAI	r	0.137	0.100	0.074	0.029
	p	0.281	0.433	0.563	0.822
BASFI	r	0.069	0.092	-0.002	-0.067
	p	0.589	0.471	0.989	0.599
ASDAS	r	0.107	0.014	0.216	0.157
	p	0.399	0.914	0.087	0.216
ESR	r	0.147	0.120	0.085	0.217
	p	0.246	0.345	0.503	0.085
CRP	r	0.008	-0.226	0.399	0.316
	p	0.950	0.072	0.001	0.011

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity score, BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional index, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, MPV: Mean platelet volume, NLR: Neutrophil-lymphocyte ratio, PLR: Platelet-lymphocyte ratio, r-axSpA: Radiographic axial spondyloarthritis, RDW: Red cell distribution width

Discussion

ESR and CRP levels are widely used as disease activity parameters along with other indices in systemic autoimmune rheumatic diseases, but serum levels are affected by several other conditions, and normal levels do not consistently exclude active disease. These drawbacks of conventional APRs lead to the search of other parameters reflecting disease activity. CBC components such as neutrophils and platelets play a pivotal role in inflammation and secrete a wide range of cytokines which activate innate and adaptive immunity.^[16-18] The interactions of these cell types are complex and play a pivotal role in disease pathogenesis. Ongoing chronic inflammation alters bone marrow homeostasis, and this alteration results in changes of blood cell parameters. It has been shown that peripheral blood-derived markers are different from healthy individuals and might indicate prognosis in some types of cancer.^[19-23] Besides, decreased MPV level has been noted in active inflammatory bowel diseases.^[24] Moreover, in a population-based study, a negative correlation between MPV and CRP was also described.^[25] Likewise, blood cell parameters might be used for the assessment of inflammation, which is evident almost in every active autoimmune rheumatic disease. The present study assessed the relation between disease activity and CBC parameters in patients with r-axSpA.

In the case of RA, it has been shown by several articles that NLR and PLR are associated with disease activity score 28 (DAS 28).^[26,27] Furthermore, in a recent paper published, their positive correlation with ultrasonographic parameters of disease activity such as power doppler was

also determined.^[28] Likewise, NLR and PLR reflected disease activity in SLE, and the existence of lupus nephritis was also associated with higher NLR and/or PLR values.^[29,30] These results were consolidated by a meta-analysis as well.^[31] However, in our study, NLR and PLR were similar between patients with r-axSpA and healthy controls; they were only weakly correlated with CRP levels, which might reflect ongoing inflammatory state in r-axSpA. These results are in line with a recently performed meta-analysis which compared CBC parameters of r-axSpA patients and healthy controls.^[10] These results might be the result of different pathophysiological mechanisms of the diseases.

The results of our study are consistent with some respects of previous studies performed in patients with r-axSpA. We showed that MPV levels in r-axSpA group were lower than in two control groups, but any other haematological parameters including MPV did not indicate active disease in r-axSpA. MPV reflects the platelet size and is considered as a relatively reliable marker of thrombopoiesis and platelet function.^[32] Many rheumatological conditions, in which cytokines such as interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha are secreted excessively, result in low MPV levels.^[33,34] Low levels of MPV in r-axSpA patients were also demonstrated in a study conducted by Kisacik et al.^[13], which showed that MPV was lower in active RA and r-axSpA patients compared to healthy controls; however, MPV levels increased after the treatment of RA and r-axSpA, reflecting a negative association between MPV and disease activity. Another study conducted in Turkey in r-axSpA patients revealed that RDW was positively correlated with BASDAI, ESR and CRP levels with a cut-off value 14.8% in contrast to MPV which was not related to BASDAI scores.^[12] Mercan et al.^[35] also showed that NLR was correlated with ESR and CRP levels but not with BASDAI, which is consistent with our results. In a recent study from Chinese population, there was no relation between ASDAS-CRP and haematological parameters.^[11] In a systematic review and meta-analysis, which assessed the articles from Asia, Turkey and Middle East, elevated levels of RDW were found to be associated with r-axSpA, whereas MPV levels were not.^[36] These inconsistent results might stem from the heterogeneity of the study populations.

BS is considered as an MHC-I-opathy, sharing similar pathogenetic mechanisms with spondyloarthropathies.^[37] Given the fact that both diseases have some similarities with respect to pathophysiological pathways, it was more appropriate to use BS as diseased controls. Neutrophils play a major role in the etiopathogenesis of BS.^[38,39] In a study published from Turkey, NLR was found to be an indicator of BS presence.^[40] In addition, NLR was shown to be

associated with active disease, especially with mucocutaneous involvement.^[41] RDW was found to be associated with BS as well.^[42,43] In this report, we also showed that NLR and RDW were higher in patients with BS, consistent with the literature.

Study Limitations

The major limitation of our study is its retrospective and cross-sectional design. In addition, there were not any patients with non-radiographic axial spondyloarthritis, which represents an earlier phase of the disease and in which inflammation (in magnetic resonance imaging and/or CRP) plays more role than r-axSpA. As a result, the duration of the illness was longer, which precludes us from making an assumption about the relation of these parameters in earlier disease. Furthermore, due to cross-sectional design of the study, the analyses were also based on a single measurement of CBC, which may not reflect the relation over time. Therefore, we cannot predict the association between these haematological parameters and radiographic progression in patients with r-axSpA.

Conclusion

Our results indicate that haematological parameters such as NLR, PLR, MPV and RDW do not associate with commonly used disease activity indices of r-axSpA. Considering the conflicting results of the studies published about CBC-derived haematological parameters and the lack of the standardized measurement techniques, we believe that these parameters do not really help physicians to determine disease activity. As clinicians, we still need quick and accurate biomarkers that reflects the actual disease activity in patients with r-axSpA. More studies need to be conducted to ascertain prospective biomarkers for disease activity in r-axSpA.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the local research ethics committee of the Ankara University Faculty of Medicine (approval number: I9-586-20). The study was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: D.Ş.E., M.T., G.K., Design: D.Ş.E., M.T., M.E.Y., Data Collection or Processing: D.Ş.E., M.Ö.,

Analysis or Interpretation: M.T., T.M.T., A.A., Literature Search: D.Ş.E., S.S., M.E.Y., Writing: D.Ş.E., M.T., G.K.

Conflict of Interests: No conflict of interests was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

References

1. Zhu W, He X, Cheng K, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res* 2019;7:22.
2. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
3. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondylarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;60:717-27.
4. Ruof J, Stucki G. Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol* 1999;26:966-70.
5. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999;26:980-4.
6. Lukas C, Landewé R, Sieper J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
7. Wang L, Wang C, Jia X, Yang M, Yu J. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)* 2020;75:e1450. doi:10.6061/clinics/2020/e1450
8. Yayla ME, İlgen U, Okatan İE, et al. Association of simple hematological parameters with disease manifestations, activity, and severity in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2020;39:77-83.
9. Zengin O, Onder ME, Kalem A, et al. New inflammatory markers in early rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2018;77:144-150.
10. Song GG, Lee YH. Red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in ankylosing spondylitis and their correlations with inflammation: a meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2020;30:894-9.
11. Seng JJB, Kwan YH, Low LL, Thumboo J, Fong WSW. Role of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and mean platelet volume (MPV) in assessing disease control in Asian patients with axial spondyloarthritis. *Biomarkers* 2018;23:335-8.
12. Sezgin M, Tecer D, Kanık A, et al. Serum RDW and MPV in ankylosing spondylitis: can they show the disease activity? *Clin Hemorheol Microcirc* 2017;65:1-10.
13. Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, et al. Mean platelet volume (MPV) as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008;75:291-4.
14. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.

15. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International study group for Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-80.
16. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2011;11:519-31.
17. Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A. Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Semin Immunopathol* 2013;35:377-94.
18. Semple JW, Italiano JE, Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol* 2011;11:264-74.
19. Fu S, Liu L, Zhang X, Liu ZP, Wang RT. Platelet indices in laryngeal cancer. *Cancer Biomark* 2018;21:675-80.
20. Yang W, Chen YY, Bi C, et al. Predictive and prognostic values of preoperative platelet parameters in patients with gynecological tumors. *J Clin Lab Anal* 2020;34:e23295. doi:10.1002/jcla.23295.
21. Gu L, Wang M, Cui X, et al. Clinical significance of peripheral blood-derived inflammation markers in advanced gastric cancer after radical resection. *BMC Surg* 2020;20:219.
22. Zhao G, Liu N, Wang S, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with metastatic gastric cancer. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19405. doi:10.1097/md.00000000000019405
23. Liu J, Li S, Zhang S, et al. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal* 2019;33:e22964. doi:10.1002/jcla.22964
24. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776-81.
25. Ball S, Dennis JA, Bedanie G, Nugent K. Relation between mean platelet volume and C-reactive protein. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2020;33:163-8.
26. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Int J Rheum Dis* 2015;18:731-5.
27. Fu H, Qin B, Hu Z, et al. Neutrophil- and platelet-to-lymphocyte ratios are correlated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Lab* 2015;61:269-73.
28. Targońska-Stepniak B, Zwolak R, Piotrowski M, Grzechnik K, Majdan M. The Relationship between hematological markers of systemic inflammation (neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte, lymphocyte-to-monocyte ratios) and ultrasound disease activity parameters in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Med* 2020;9:2760.
29. Qin B, Ma N, Tang Q, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. *Mod Rheumatol* 2016;26:372-6.
30. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol* 2016;36:94-9.
31. Wang L, Wang C, Jia X, Yang M, Yu J. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clinics* 2020;75:e1450. doi: 10.6061/clinics/2020/e1450.
32. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002;13:301-6.
33. Delgado-García G, Galarza-Delgado D, Colunga-Pedraza I, et al. Mean platelet volume is decreased in adults with active lupus disease. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2016;56:504-8.
34. Tekeoğlu İ, Gürol G, Harman H, Karakeçe E, Çiftçi İ H. Overlooked hematological markers of disease activity in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016;19:1078-82.
35. Mercan R, Bitik B, Tufan A, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal* 2016;30:597-601.
36. Deng J, Xu S, Gao X, Xu S, Shuai Z, Pan F. Red cell distribution width and mean platelet volume in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Rheumatol* 2019;doi:10.1097/rhu.0000000000001174. Online ahead of print.
37. McGonagle D, Aydin SZ, Gül A, Mahr A, Direskeneli H. 'MHC-I-opathy'-unified concept for spondyloarthritis and Behçet disease. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:731-40.
38. Becatti M, Emmi G, Silvestri E, et al. Neutrophil activation promotes fibrinogen oxidation and thrombus formation in Behçet disease. *Circulation* 2016;133:302-11.
39. Nelson CA, Stephen S, Ashchyan HJ, James WD, Micheletti RG, Rosenbach M. Neutrophilic dermatoses: pathogenesis, sweet syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis, and Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:987-1006.
40. Alan S, Tuna S, Türkoğlu EB. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. *Kaohsiung J Med Sci* 2015;31:626-31.
41. Hammad M, Shehata OZ, Abdel-Latif SM, El-Din AMM. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in Behçet's disease: which and when to use? *Clin Rheumatol* 2018;37:2811-7.
42. Vayá A, Rivera L, Todolí J, Hernandez JL, Laiz B, Ricart JM. Haematological, biochemical and inflammatory parameters in inactive Behçet's disease. Its association with red blood cell distribution width. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014;56:319-24.
43. Aksoy ŞN, Savaş E, Sucu M, Kisacik B, Kul S, Zengin O. Association between red blood cell distribution width and disease activity in patients with Behçet's disease. *J Int Med Res* 2015;43:765-73.

Magnetic resonance evaluation of sacroiliac joint involvement in Behçet's disease: A cross-sectional study

Behçet hastalığında sakroiliak eklem tutulmasının manyetik rezonans ile değerlendirilmesi: Kesitsel bir çalışma

● Muammer Topaloğlu¹, ● Serdar Kaymaz¹, ● Uğur Karasu¹, ● Nuran Sabir², ● Firdevs Ulutaş¹, ● Veli Çobankara¹

¹Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Denizli, Turkey

²Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Denizli, Turkey

Abstract

Objective: To determine the prevalence of sacroiliac joint (SIJ) involvement using magnetic resonance imaging (MRI) in Behçet's disease (BD).

Methods: This cross sectional study evaluated a total of 58 patients diagnosed with BD according to the International Criteria for Behçet's Disease, as well as 50 age- and sex-matched healthy controls. The demographic data of the participants and the clinical and laboratory findings of the BD patients were recorded. All subjects underwent SIJ MRI. Bone marrow edema, synovitis, capsulitis, enthesitis, subchondral sclerosis, erosion, periarticular fat deposition, and ankylosis were evaluated. The images were assessed by two blinded radiologists who specialized in MRI. Interobserver reliability was evaluated using the Fleiss' kappa score. The images were recorded as present, absent and suspicious.

Results: The study included 50 patients with BD (25 females, 25 males with a mean age of 39.7±12.2 years) and 50 healthy controls (25 females, 25 males with a mean age of 39.7±12.2 years). Of the BD patients, 4% also had musculoskeletal involvement. When analyzed using the kappa statistics, the overall kappa score for all MRI findings showed poor agreement. Its value ranges from 0.01 to 0.08. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of the mean values of MRI images ($p>0.05$).

Conclusion: The prevalence of SIJ involvement was not different between the BD patients and the healthy controls in our study. SIJ involvement was not a characteristic of BD.

Keywords: Behçet's disease, MRI, sacroiliac joint

Öz

Amaç: Behçet hastalığında (BH) manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanarak sakroiliak eklem (SIE) tutulumunun prevalansını belirlemek.

Yöntem: Bu kesitsel çalışma için Uluslararası Behçet Hastalığı Kriterlerine göre BH tanısı almış toplam 58 hasta ve aynı zamanda yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 50 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Katılımcıların demografik verileri ile BH hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Tüm deneklere SIE MRG yapıldı. Kemik iliği ödemi, sinovit, kapsülit, entezit, subkondral skleroz, erozyon, periartiküler yağ birikimi ve ankiloz değerlendirildi. Görüntüler, MRG konusunda uzmanlaşmış hastanın durumuna kör iki radyolog tarafından değerlendirildi. Gözlemciler arası güvenilirlik Fleiss'in kappa skoru kullanılarak değerlendirildi. Görüntüler mevcut, yok ve şüpheli olarak kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 50 BH hastası (25 kadın, ortalama yaş 39,7±12,2 yıl olan 25 erkek) ve 50 sağlıklı kontrol (25 kadın, 25 erkek, ortalama yaş 39,7±12,2 yıl) dahil edildi. BH hastalarının %4'ünde kas-iskelet sistemi tutulumu da vardı. Kappa istatistikleri kullanılarak analiz edildiğinde, tüm MRG bulguları için genel kappa skoru zayıf uyuyordu. Değeri 0,01 ile 0,08 arasındaydı. MR görüntülerinin ortalama değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda SIE tutulum prevalansı BH hastaları ve sağlıklı kontroller arasında farklı değildi. SIE tutulumu BH hastalığının bir özelliği değildi.

Anahtar Kelimeler: Behçet hastalığı, MRG, sakroiliak eklem

İletişim / Correspondence:

Serdar Kaymaz MD, Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Denizli, Turkey
Tel.: +90 553 872 06 26 E-posta: dr.serdarkymaz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6958-5436
Geliş Tarihi / Received: 10.01.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 04.03.2021

Atıf / Cite this article as: Topaloğlu M, Kaymaz S, Karasu U, Sabir N, Ulutaş F, Çobankara V. Magnetic resonance evaluation of sacroiliac joint involvement in Behçet's disease: A cross-sectional study. Ulus Romatol Derg 2021;13(1):12-16

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Introduction

Behcet's disease (BD) is a rare multisystemic disorder typically characterized by chronic and recurrent aphthous ulcers of the mouth and genital region, uveitis, and skin lesions, and may cause inflammation in a range of organs and systems.^[1] Musculoskeletal involvement is one of the most common findings among the clinical manifestations of BD. However, there has been an ongoing debate as to whether BD is one of the seronegative spondyloarthropathies (SpA) or whether sacroiliac joint (SIJ) involvement is a characteristic finding of BD.^[2,3] Some authors have reported a high prevalence of SIJ involvement in BD, while others have reported an equal prevalence with healthy controls.^[4-7]

In the literature, the prevalence of SIJ involvement in BD has been investigated using pelvic radiograph, computed tomography (CT), and scintigraphy.^[3,5,7-9] Magnetic resonance imaging (MRI) is a radiological diagnostic technique with the highest contrast analysis power for soft tissue.^[10] Therefore, it is the most commonly preferred technique to detect SIJ involvement early and to demonstrate active inflammation in joint space, subchondral bone, as well as in adjacent connective tissue.^[11] However, there is a limited number of studies investigating SIJ in BD using MRI.

This study aimed to evaluate the prevalence of SIJ involvement in BD patients and healthy controls using MRI.

Materials and Methods

Patients and Controls

We conducted a cross-sectional study by enrolling 58 patients diagnosed with BD and 50 age- and sex-matched healthy controls.^[12] The study included patients who were followed up by the rheumatology outpatient clinic of the university and healthy controls who had donated blood to the blood bank of the institution or who were university staff or their family members. All subjects included in the study were informed about the study protocol. Their written informed consent was obtained. The study was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration.

Clinical Evaluation

The healthy controls and BD patients filled out a questionnaire form containing questions about demographic data such as gender and age. The patients' medical treatments and organ involvements were determined. The patients were then assessed by a rheumatologist following a standard protocol, which included a complete history, physical examination, and routine laboratory tests. The clinical diagnosis was confirmed by the International Criteria

for Behcet's Disease. Those with a history of a disorder that might cause SIJ involvement [Familial Mediterranean fever (FMF), SpA, sarcoidosis, use of oral isotretinoin, history of tuberculosis and brucellosis, post-partum subjects, osteitis condensans ilii, diffuse idiopathic skeletal hyperostosis, Paget's disease, etc.] were excluded from the study.

Ethics

The approval for the study was obtained from the local ethics committee (numbered 0.20.05.09). The financial resources required for the study were received from the Scientific Research Project coordination unit of the university (Project no: 2012TPF028).

MRI Evaluation

The participants underwent SIJ MRI in the department of radiology. MRI examinations were acquired using a 1.5 Tesla Toshiba (Pianissimo, Japan, Tokyo) device. The patients were placed in the supine position with the knees flexed at 15 degrees. The acquired images were evaluated by two radiologists who were blinded to the clinical conditions of the participants.

Bone marrow edema, synovitis, capsulitis, enthesitis, subchondral sclerosis, erosion, periarticular fat deposition, and ankylosis were evaluated on MRI images (Table 1). The images were recorded as present, absent, and suspicious.

Statistical Analysis

All statistical analyses were carried out using the SPSS Statistics V22.0 for Windows (Statistical Package for the

Table 1. MRI SIJ lesion definitions indicating signs of activity and structural change

Bone marrow edema	It is depicted as a hyperintense signal on STIR images and usually as a hypointense signal on T1 images.
Synovitis	It is diagnosed based on the presence of increased synovial signal intensity in T2-weighted and STIR sequences.
Capsulitis	It is diagnosed as increased signal on STIR, which is observed at the perimeter of the joint.
Enthesitis	It is diagnosed as increased signal in bone marrow and/or soft tissue on STIR at sites where ligaments and tendons attach to bone.
Subchondral sclerosis	It is diagnosed as very low signal on all sequences located in a typical anatomical area (subchondral bone).
Erosion	It is diagnosed as with loss of signal on a T1W non-fat-suppressed sequence compared with the normal bright appearance of adjacent bone marrow.
Periarticular fat deposition	It is diagnosed as bright signal seen on a T1W non-fat-suppressed sequence that is brighter than normal bone marrow.
Ankylosis	It is diagnosed as abnormal bright signal on a T1W non-fat-suppressed sequence with similar signal intensity to bone marrow.

MRI: Magnetic resonance imaging, STIR: Short tau inversion recovery, T2W: T2-weighted, T1W: T1-weighted

Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA). Demographic characteristics were expressed using descriptive statistics. The normality of data was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. The statistical analysis of non-normally distributed data was performed using non-parametric tests. The Mann-Whitney U test was used for intergroup comparisons. The chi-square test was used for comparison of qualitative variables. A p-value less than or equal to 0.05 was considered as significant in all statistical tests. Interobserver variability was established with the evaluation of the patients undergoing MRI by two different radiologists at the same clinic appointment (A and B same day). It was evaluated using the Fleiss' kappa score. Kappa scores were interpreted as follows: <0=Poor agreement; 0.01-0.2=Slight agreement; 0.21-0.4=Fair agreement; 0.41-0.6=Moderate agreement; 0.61-0.8=Substantial agreement; 0.81-1.0=Excellent agreement.

Results

A total of 58 patients with BD were evaluated for eligibility. Of these patients, 8 were excluded from the study, with two due to FMF, two due to a history of tuberculosis, one due to sarcoidosis, two due to the use of isotretinoin, and one due to osteomalacia. So, the study included a total of 50 patients with BD (25 females, 25 males with a mean age of 39.7±12.2) and 50 healthy controls (25 females, 25 males with a mean age of 39.3±11.7). Of the BD patients, 4% also had musculoskeletal involvement. All of the BD patients were on non-biologic immunosuppressive therapy. There was no statistical difference between the BD patients and healthy controls in terms of demographic data (p>0.05). The demographic and clinical characteristics of the participants are shown in Table 2.

The radiologists interpreted the MRI findings of the BD patients differently in ten patients (bone marrow edema in one patient, capsulitis in one patient, erosion in two patients, and periarticular fat deposition in six patients). The MRI findings of 8 healthy controls (capsulitis in one healthy control, enthesitis in one healthy control, subchondral sclerosis in two healthy controls and two periarticular deposition in two healthy controls) were interpreted differently. When analyzed using the kappa statistics, the overall kappa score for all MRI findings were poor agreement. Its value ranges from 0.01 to 0.08. There was no statistically significant difference between the BD and healthy control groups in terms of MRI findings evaluated by two radiologists (p>0.05) (Table 3).

Discussion

In the present study, the prevalence of SIJ involvement in BD was similar to the control group. To our knowledge, this

Table 2. Comparison of demographic, clinical findings and laboratory findings between patients with Behcet's disease and healthy group

	Behcet's disease (n=50)	Healthy controls (n=50)	p-value
Gender			
Male, n (%)	25 (50%)	25 (50%)	>0.05
Female, n (%)	25 (50%)	25 (50%)	
Age (year)	39.7±12.2	39.3±11.7	>0.05
Musculoskeletal involvement			
Yes, n (%)	2 (4%)	-	-
No, n (%)	48 (96%)	-	
SIJ involvement			
Yes, n (%)	4 (8%)	5 (10%)	>0.05
No, n (%)	46 (92%)	45 (90%)	
Laboratory findings			
-CRP (mg/dL), 0-1, mean ± std.	0.78±0.44	-	
-Erythrocyte sedimentation rate (mm/hour), 0-25, mean ± std.	20.80±14.88	-	
-WBC, 0-10000, mean ± std.	7.6±2.2 10 ³ /mL	-	
Medical treatment			
Colchicine, n (%)	14 (28%)	-	
Colchicine + Immunosuppressant drugs, n (%)	22 (43%)	-	
Immunosuppressant drugs + methylprednisolone, n (%)	5 (10%)	-	
Immunosuppressant drugs, n (%)	9 (18%)	-	

CRP: C-reactive protein, The Mann-Whitney U test was used. *-p<0.05: Statistically significant, SIJ: Sacroiliac joint, WBC: White blood cell, Std: Standard

Table 3. Magnetic resonance imaging findings of patients included in the study

		Patients with Behcet's disease (n=50)	Healthy control (n=50)	p-value
Bone marrow edema (absent/suspicious/present)	Radiologist 1	46/2/2	45/3/2	p>0.05
	Radiologist 2	45/3/2	45/3/2	p>0.05
Synovitis (absent/suspicious/present)	Radiologist 1	50/0/0	50/0/0	p>0.05
	Radiologist 2	50/0/0	50/0/0	p>0.05
Capsulitis (absent/suspicious/present)	Radiologist 1	50/0/0	49/1/0	p>0.05
	Radiologist 2	50/0/0	50/0/0	p>0.05
Enthesitis (absent/suspicious/present)	Radiologist 1	50/0/0	50/0/0	p>0.05
	Radiologist 2	49/1/0	49/1/0	p>0.05
Subchondral sclerosis (absent/suspicious/present)	Radiologist 1	48/2/0	49/0/1	p>0.05
	Radiologist 2	48/2/0	47/2/1	p>0.05
Erosion (absent/suspicious/present)	Radiologist 1	47/3/0	48/2/0	p>0.05
	Radiologist 2	49/1/0	46/4/0	p>0.05
Periarticular fat deposition (absent/suspicious/present)	Radiologist 1	40/8/2	42/8/0	p>0.05
	Radiologist 2	43/6/1	41/9/0	p>0.05
Ankylosis (absent/suspicious/present)	Radiologist 1	50/0/0	50/0/0	p>0.05
	Radiologist 2	50/0/0	50/0/0	p>0.05
Sacroiliitis (absent/suspicious/present)	Radiologist 1	43/5/2	42/5/3	p>0.05
	Radiologist 2	43/5/2	42/5/3	p>0.05

is the first study in the literature investigating the prevalence of SIJ involvement in BD using MRI.

There are contradictory results in the literature regarding the prevalence of SIJ involvement in BD.^[2,4,5] Moreover, the fact that the majority of these series have a small sample size makes it more challenging to draw a definitive conclusion. The highest values of SIJ involvement in BD were reported by Dilsen et al.^[4], first in 1979 (63%) and then in 1986 (43%). In 1983, Caporn et al.^[13] reported erosive sacroiliitis in 5 of 14 BD patients in Britain. Olivieri et al.^[14] reported an SIJ involvement prevalence of 30% (four patients) in 20 BD patients.

Another study found SIJ involvement in 35% of BD patients.^[5] Moreover, there are several case reports of the coexistence of SIJ involvement and BD.^[15,16] However, many researchers have found no relationship between BD and SIJ involvement. A controlled study by Chamberlain found confirmed SIJ involvement in only one of 34 patients with BD.^[2] Benamour et al.^[17] recently reported five patients with SpA in a series of 601 patients with BD (0.83%), of whom 340 had joint involvement and 4 had bilateral SIJ involvement. In our study, 7% of the BD patients had SIJ involvement. Therefore, there is a need for large-scale studies to clarify this issue.

Studies in the literature have employed various radiological examinations to determine SIJ involvement. The study by Chang et al.^[2] using conventional radiographs found SIJ involvement in 5% of BD patients. However, this rate was not different from healthy controls. Yazici et al.^[5], on the other hand, found SIJ involvement in 35% of BD patients. The difference between the results of the aforementioned studies can be attributed to two reasons. The first is the high intraobserver and interobserver variability between those who interpret SIJ radiographs. The second reason may be related to the complex anatomy of the joint and the difficulty of its imaging due to the undulating articular surface. However, another study using CT detected SIJ involvement in 5% of BD patients and 7% of healthy controls. However, the prevalence of SIJ involvement was similar between BD patients and healthy controls (7). Olivieri et al.^[14] conducted a similar study using CT scan and reported similar results to the study by Dilsen. The prevalence of SIJ involvement was 30% in the BD group and 5% in the control group. Despite being an extremely reliable and valid technique with a high soft-tissue resolution, the number of studies investigating SIJ in BD with MRI is limited. Özelçi et al.^[18] evaluated BD patients with SIJ MRI and found SIJ involvement in 20% of healthy controls and 21% of BD patients. They emphasized that SIJ involvement was not a characteristic finding of BD disease. In our study, the prevalence of SIJ involvement was similar between healthy controls and BD patients.

Study Limitations

This study had several limitations, such as not evaluating the effect of disease activity, duration of diagnosis, and predisposing factors for SIJ involvement. Another limitation was that intraobserver variability was not evaluated, and the lesions evaluated to be 'suspicious' were not resolved by radiologists.

Conclusion

The results of this study demonstrated that SIJ involvement did not appear to be a characteristic finding of BD. Further controlled studies including a larger number of patients are needed to demonstrate whether the severity of disease and genetic factors have an effect on SIJ joint involvement.

Ethical

Ethics Committee Approval: The approval for the study was obtained from the local ethics committee (numbered 0.20.05.09).

Informed Consent: Their written informed consent was obtained.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Supervision: S.K., M.T., U.K., N.S., F.U., V.Ç., Concept: S.K., M.T., U.K., N.S., F.U., V.Ç., Design: S.K., M.T., U.K., N.S., F.U., V.Ç., Data Collection or Processing: S.K., M.T., U.K., N.S., F.U., V.Ç., Analysis or Interpretation: S.K., M.T., U.K., N.S., F.U., V.Ç., Literature Search: S.K., M.T., U.K., N.S., F.U., V.Ç., Writing: S.K., M.T., U.K., N.S., F.U., V.Ç.

Conflict of Interests: No conflict of interests was declared by the authors.

Financial Disclosure: The financial resources required for the study were received from the Scientific Research Project coordination unit of the university (Project no: 2012TPF028).

References

1. Biçer A. Musculoskeletal findings in Behçet's disease. *Pathol Res Int* 2012;1-5.
2. Chang HK, Lee DH, Jung SM, et al. The comparison between Behçet's disease and spondyloarthritides: does Behçet's disease belong to the spondyloarthropathy complex? *J Korean Med Sci* 2002;17:524-9.
3. Chamberlain MA, Robertson RJ. A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. *Br J Rheumatol* 1993;32:693-8.
4. Dilsen N, Konice M, Ovul C. Arthritic patterns in Behçet's disease. In: Dilsen N, Konice M, Ovul C, editors. *Behçet's disease*. Amsterdam, Oxford: Excerpta Medica; 1979:145-55.

5. Yazici H, Tuzlaci M, Yurdakul S. A controlled survey of sacroiliitis in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 1981;40:558-9.
6. Olivieri I, Salvarani C, Cantini F. Is Behçet's disease part of the spondyloarthritis complex? *J Rheumatol* 1997;24:1870-2.
7. Kotevoglou N, Tasbas I, Bekiroglu N. Computed tomography does not support sacroiliitis as a feature of Behçet disease: a metaanalytic review. *J Clin Rheumatol* 2004;10:42-5.
8. Maghraoui AE, Tabache F, Bezza A, et al. A controlled study of sacroiliitis in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2001;20:189-91.
9. Sahin M, Yildiz M, Tunc SE, et al. The usefulness of Tc-99m-MDP bone scintigraphy in detection of articular involvement of Behçet's disease. *Ann Nucl Med* 2006;20:649-53.
10. Erdem OL, Erdem ZC, Sarıkaya S. Sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis: the findings of magnetic resonance imaging. *Rheumatology* 2004;19:153-8.
11. Guglielmi G, Scalzo G, Cascavilla A, Carotti M, Salaffi F, Grassi W. Imaging of the sacroiliac joint involvement in seronegative spondylarthropathies. *Clin Rheumatol* 2009;28:1007-19.
12. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behçet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:338-47.
13. Caporn N, Higgs ER, Dieppe PA, Watt I. Arthritis in Behçet's syndrome. *Br J Radiol* 1983;56:87-91.
14. Olivieri I, Gemignani G, Camerini E, Semeria R, Pasero G. Computed tomography of the sacroiliac joints in four patients with Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1990;29:264-7.
15. Tosun M, Uslu T, Ibrahim IH, Bahadır S, Erdolu S, Guler M. Coexisting ankylosing spondylitis and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1996;15:615-20.
16. Kallel MH, Bejjai I, Fournie B, Fournie A. Behçet syndrome with ankylosing spondylitis. *Rev Rhum* 1995;62:295-9.
17. Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ. Joint manifestations in Behçet's disease. A review of 340 cases. *Rev Rhum* 1998;65:299-307.
18. Özelçi R, Şahin Ö, Öztoprak İ, Hayta E, Kaptanoğlu E, Elden H. Behçet hastalığında manyetik rezonans görüntüleme ile sakroiliit sıklığının belirlenmesi. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2010;32:298-302.

Ankilozan spondilit hastalarında böbrek taşı oluşumu ile bağırsak enflamasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Evaluation of the relationship between kidney stone formation and intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis

• Hava Demirhan¹, • Tuncer Temel², • Nevbahar Akçar Değirmenci³, • Zeynep Küskü Kiraz⁴,
• Şükrü Saygın Demir⁴, • Döndü Üsküdar Cansu⁵, • Cengiz Korkmaz⁵

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

²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

³Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

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

⁵Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Amaç: Böbrekte taş oluşumu, ankilozan spondilitin (AS) sık görülen ekstra-artiküler bulgularından birisidir. Bu çalışmada, AS hastalarında böbrek taşı varlığı ile bağırsak enflamasyonu arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı.

Yöntem: AS için 1984 Modifiye New York kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Renal taş (+) olan her hastaya karşılık gelen yaklaşık 3 renal taş (-) hasta çalışmaya dahil edildi (E: 57; K: 33). Hastaların ortalama yaşı 43±10,9 yıl; ortalama tanı yaşı 33±10 yıl ve tanı gecikmesi 6,2±5 yıl idi. Renal taş (+) olan 3 hastada (%11,5) kalprotektin düzeyi 70 µg/g üzerindiyken, renal taş (-) olan 9 hastada (%14) kalprotektin düzeyi yüksekti. Yüksek kalprotektin düzeyi olan 12 hastanın 5'inde (%41) bağırsak enflamasyon kanıtlarına rastlandı. Bu 5 hastada renal taş yoktu. Renal taş (+) ve kalprotektin düzeyi yüksek olan 3 hastada bağırsakta mikroskopik enflamasyon bulgularına rastlanmadı.

Bulgular: Renal taş (+) olan her hastaya (n=26) karşılık gelen yaklaşık 3 renal taş (-) hasta (n=64) çalışmaya dahil edildi (E: 57; K: 33). Hastaların ortalama yaşı 43±10,9 yıl; ortalama tanı yaşı 33±10 yıl ve tanı gecikmesi 6,2±5 yıl idi. Renal taş (+) olan 3 hastada (%11,5) kalprotektin düzeyi 70 µg/g üzerindiyken, renal taş (-) olan 9 hastada (%14) kalprotektin düzeyi yüksekti. Yüksek kalprotektin düzeyi olan 12 hastanın 5'inde (%41) bağırsak enflamasyon kanıtlarına rastlandı. Bu 5 hastada renal taş yoktu. Renal taş (+) ve kalprotektin düzeyi yüksek olan 3 hastada bağırsakta mikroskopik enflamasyon bulgularına rastlanmadı.

Sonuç: Dışkı kalprotektin düzeyi ile renal taş varlığı arasında bir ilişki bulunamadı. Çok daha fazla hasta sayısı, bağırsak mikro-çevresi üzerinde rolü olabilecek değişkenleri olabildiğince dışlayarak yapılacak seri kalprotektin ölçüm çalışmaları bu konuda çok daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, ürolitiazis, intestinal enflamasyon, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kalprotektin

Abstract

Objective: Renal stone formation is one of the extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis (AS). In these study, it is investigated whether there is a relationship between renal stone formation and intestinal inflammation in AS patients.

Methods: Patients meeting the 1984 Modified New York criteria for AS were included in the study. Calprotectin levels, an indirect indicator of intestinal inflammation, were measured in each patient. Colonoscopy and, if necessary, colonoscopic biopsy were performed in patients with calprotectin level >70 µg/g. AS patients who received infliximab or adalimumab were excluded from the study. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs was discontinued at least 6 weeks ago.

Results: Ninety AS patients (M: 57; F: 33) (renal stone +: 26; renal stone -: 64) were included in the study. The mean age of the patients was 43±10.9 years; the mean age at diagnosis was 33±10 years and the diagnosis delay was 6.2±5 years. Calprotectin level was higher in 3 patients (11.5%) with renal stones (+), while calprotectin level was higher in 9 patients (14%) with renal stones (-). Histological evidence of intestinal inflammation was found in 5 (41%) of 12 patients with high calprotectin levels. These 5 patients did not have renal stones. In 3 patients with renal stone (+) and high calprotectin levels, no microscopic signs of inflammation in the intestine were observed.

Conclusion: No relationship was found between fecal calprotectin level and the presence of renal stones. Serial calprotectin measurement studies with a much higher number of patients, excluding variables that may have a role in the intestinal microenvironment, will give much more reliable results in this regard.

Keywords: Ankylosing spondylitis, urolithiasis, inflammatory bowel disease, intestinal inflammation, calprotectin

İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Cengiz Korkmaz, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 533 541 91 79 E-posta: ckorkmaz@ogu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2679-0699

Geliş Tarihi/Received: 11.02.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 05.03.2021

Atıf / Cite this article as: Demirhan H, Temel T, Akçar Değirmenci N, Küskü Kiraz Z, Demir SŞ, Üsküdar Cansu D, Korkmaz C. Ankilozan spondilit hastalarında böbrek taşı oluşumu ile bağırsak enflamasyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Ulus Romatol Derg 2021;13(1):17-21

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Ankilozan spondilit (AS) sakroiliak ve aksiyal eklem enflamasyonu ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Erkeklerde 2-3 kat daha sık görülür ve prevalansı %0,2 ile %1,2 arasındadır.^[1] AS'de anterior üveit, aortik kök enflamasyonu, apikal akciğer fibrozisi gibi ekstra-artiküler bulgular, kontrol edilemeyen enflamasyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir.^[2] AS ile ilişkili böbrek etkilenimleri arasında, glomerülo nefrit, immünoglobulin (Ig) A nefropatisi, mikroskobik veya makroskobik hematüri ve amiloidoz olup sıklıkları %10 ile %35 arasında değişmektedir.^[2] AS'de bağırsak tutulumu en sık görülen ekstra-artiküler bulgulardan biridir. Klinik olarak belirgin enflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), AS hastalarının %6-14'ünde, sessiz mikroskobik bağırsak enflamasyonu ise AS hastalarının yaklaşık %60'unda bulunmaktadır. Dışkı kalprotektin düzeyi bağırsak enflamasyonunun dolaylı bir göstergesidir.^[3] Sitozolik bir protein olup nötrofil aktivasyonu sırasında serbestleşir. Bağırsakta nötrofiller dışında monosit ve makrofajlarda da bulunur ve dışkıda stabil bir konumda kalabilir.^[3] Artmış düzeyi bağırsak lümenine nötrofil infiltrasyonunu gösterir. İBH ile irritabl bağırsak sendromu ve diğer fonksiyonel karın ağrıları arasındaki ayırıcı tanıda önemli bir laboratuvar testidir.^[4] Spondilartropatiler ile bağırsak enflamasyonunun ilişkili olduğu öteden beri bilinmektedir.^[5] AS/spondilartropatili hastalarda artmış dışkı kalprotektin düzeyinin gastrointestinal yakınmalardan bağımsız olarak, hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[6] İBH'nin seyrinde görülen ekstraintestinal bulgulardan birisi ürolitiazisdir.^[7] Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, AS'li hastalarda da artmış bir böbrek taşı oluşumunun varlığı gösterilmiştir.^[8,9] İBH seyrinde de sık böbrek taşı oluştuğunu ve AS hastalarında da semptomatik veya sessiz bağırsak enflamasyonunun sık olmasını göz önünde bulundurduğumuzda, AS hastalarında böbrek taşı varlığı ile bağırsak enflamasyonu arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmak anlamlı olacaktır. Biz buradan hareketle AS hastalarındaki artmış böbrek taşı sıklığının bağırsak enflamasyonu ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek istedik.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi

Bu çalışma olgu kontrollü bir çalışmadır. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda, ürolitiazisi olanlar ve ürolitiazis öyküsü olmayan ve ultrasonografi (USG) ile taş varlığı gösterilmeyen ardışık AS hastaları alınacak şekilde planlandı. Bölümümüzde daha önce AS'de böbrek taşı oluşumu ile ilgili daha önce

yaptığımız çalışmamızda^[10] saptadığımız ve arşivimizde kayıtlı olan 30 hasta telefon ile ya da kontrol viziti sırasında doğrudan çalışmaya davet edildiler. İki hasta şehir dışında olmasını gerekçe göstererek, 4 hasta ise çalışmaya katılmak istemedikleri için çalışmaya alınmadılar. Çalışma sırasında 2 yeni böbrek taşı olan AS hastasının belirlenmesi ve çalışmaya katılmalarıyla taş pozitif hasta grubunu oluşturduk. Çalışmaya alınacak hasta sayısı için, tip 1 hata (α) 0,05 olarak kabul edildi. Çalışma gücü ($1-\beta$)=0,80; total örneklem büyüklüğü 77 olarak bulundu.

AS tanısı için Modifiye New York AS sınıflandırma ölçütleri dikkate alındı.^[11] Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, kolonoskopi yapılmasını engelleyecek hastalıkları olan (kalp, akciğer), oral antikoagülan alan hastalar, bağırsak enflamasyonunu baskılaması nedeniyle infliksimab ve adalimumab kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kalprotektin düzeyine bakılmadan önce ve kolonoskopi yapılmadan önce, hastaların en az 6 hafta steroid veya non-steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) almamaları koşulu arandı. Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul 31/01/2018 gün ve 80558721/74 sayılı kararıyla onay alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Klinik, Laboratuvar ve Radyolojik Değerlendirme

Hastalık aktivitesi için Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi (BASDAI) kullanıldı.^[12] Akut faz yanıtının değerlendirilmesi amacıyla eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) çalışıldı. Bağırsak enflamasyon belirteci olarak bütün hastalarda dışkı kalprotektin düzeyi çalışıldı. Dışkıda kalprotektin değerlendirmesi Calfast XT (Eurospital, Trieste, İtalya) kiti kullanılarak immünokromojenik yöntemle çalışıldı. Bağırsak enflamasyonunun varlığı, kalprotektin düzeyi 70 $\mu\text{g/g}$ ve üzerinde olan hastalara kolonoskopi yapılarak değerlendirildi. Böbrek taşı varlığının gösterilmesi amacıyla böbrek USG'si yapıldı. Bunun için görüntülemeler deneyimli tek radyolog (NAD) tarafından gerçekleştirildi. Böbrek USG'si Toshiba Aplio 500 (Japonya) renkli Doppler USG cihazı ile yapıldı. Aktif renal taşı olanlarla taş düşürme öyküsü olan hastalar renal taşı olan AS hastaları grubuna dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmaya alınan değişkenlerin incelenmesinde sürekli veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde olarak verildi. Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi SPSS 18.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları kullanılarak yapıldı. İkili gruplar Mann-Whitney U testi, kategorik bağımlı

ve bağımsız değişkenler ise ki-kare testi ile analiz edildi. %95'lik güven aralığında, $p < 0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik Veriler

Çalışmaya 26 ürolitiazisi (Üro) + hasta, 64 tane Üro - AS hastası alındı. Üro + olan hastaların 22'si erkek, 4'ü kadındı. Üro - hasta grubunda ise 35 erkek, 29 kadın hasta vardı. Araştırmaya katılanların yaş ortalaması $43 \pm 10,9$ yıl; tanı yaşı ortalaması $33,2 \pm 10,4$ yıl; tanıda gecikme $6,29 \pm 5,24$ yıldır.

Üro + AS Hastalarının Taş ile İlgili Özellikleri

Yirmi altı Üro + hastanın 17 (%65) tanesinde taş güncel olarak USG ile belirlendi. Dokuz hastada ise (%35) taş düşürme öyküsü vardı. Tüm hastaları dikkate aldığımızda 7 hasta 1 kez, 11 hasta birden fazla taş düşürme öyküsüne sahipti.

Üro (+) ve Üro (-) AS Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Üro + hastalar ile Üro - AS hastaları arasında yaş ($43,9 \pm 11,5$; $41,5 \pm 9,18$), tanı yaşları ($35,23 \pm 9,87$; $28,50 \pm 10,43$), tanıda gecikme ($5,77 \pm 4,70$; $8,00 \pm 6,69$), BASDAI değerleri ($2,98 \pm 1,81$; $2,81 \pm 1,81$) ve CRP düzeyleri bakımından ($7,3 \pm 8$; $3,7 \pm 4,67$ mg/L) istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Ancak Üro - hastalarda hem tanı yaşının hem de ESH'nin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Her iki grupta karın ağrısı ve ishal sıklığı açısından bir farklılık bulunmadı.

Bağırsak enflamasyonunun göstergesi olarak kabul ettiğimiz kalprotektin, Üro + 3 hastada, Üro - 9 hastada eşik değer olan >70 $\mu\text{g/g}$ üzerinde saptandı. Bu istatistiksel anlamlılıkta bir farklılık yaratmadı. Yapılan korelasyon analizinde; ürolitiazis varlığı durumu ile kalprotektin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).

Kolonoskopi ve Histolojik Değerlendirmenin Sonuçları

Kalprotektin düzeyi eşik değer üzerinde olan 12 hastaya kolonoskopik inceleme ve kolonoskopik biyopsi yapıldı. Bu hastaların ikisinde ileumda ülserler saptanırken diğer hastalarda kolon mukozasında birden fazla ülser saptandı. Sadece Üro - grubundaki 5 hastada histolojik olarak enflamasyon bulgularına rastlandı. Bu histolojik bulgular, kronik kolit, lenfoid hiperplazi, konjesyon ve ödem şeklinde rapor edildi. Üro + grup hastalarından üçünde de anlamlı bir biyopsi sonucu elde edilemedi (Böbrek taşı olan ve olmayan AS hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir).

Tablo 1. Böbrek taşı olan ve olmayan ankilozan spondilit hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	AS ürolitiazis (+) n=26	AS ürolitiazis (-) n=64	p-değeri
Yaş, ortalama \pm SS, yıl	41,54 \pm 9,18	43,95 \pm 11,53	FY
Cinsiyet, erkek/kadın	22/4	35/29	FY
AS, tanı yaşı, ortalama \pm SS, yıl	28,50 \pm 10,43	35,23 \pm 9,87	<0,05
Tanıda gecikme, ortalama \pm SS, yıl	8,00 \pm 6,69	5,77 \pm 4,70	FY
ESH, ortalama \pm SS, mm/saat	14,1538 \pm 15,35	19,5781 \pm 19,80	<0,05
CRP, ortalama \pm SS, mg/L	3,71 \pm 4,67	7,30 \pm 8,00	FY
BASDAI, ortalama \pm SS	2,81 \pm 1,81	2,98 \pm 1,81	FY
Kalprotektin >70 $\mu\text{g/g}$, n (%)	3 (11,5)	9 (14,1)	FY
Karın ağrısı, n (%)	5 (19,2)	8 (12,5)	FY
İshal, n (%)	3 (11,5)	10 (15,62)	FY
Kolonoskopi/Enflamasyon kanıtları	3/0	9/5	FY
Biyolojik ajan kullanımı, n (%)	12 (46,2)	24 (37,5)	FY

AS: Ankilozan spondilit, BASDAI: Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, FY: Fark yok, SS: Standart sapma

Tartışma

Çalışmamız, bağırsak enflamasyonu ile böbrek taşı arasındaki ilişkiyi değerlendiren ilk çalışma örneğidir. Daha önce yayınladığımız hipotetik bir derlemede,^[13] AS seyrinde sık görülen renal taş oluşumunun olası nedenlerini, kemikler üzerinde immobilizasyon ve enflamatuvar sitokinlerin yaptığı rezorpsiyon artışına bağlı gelişen hiperkalsemi ve hiperkalsiüri yanında, bağırsaktaki enflamasyon sonucu ortaya çıkan hiperoksalüri ile ilişkili olabileceğini dile getirmiştik. Bilindiği gibi Crohn hastalarının %10,5'inde böbrek taşı oluşur ve bunların çoğu da oksalat taşları şeklindedir.^[14] Bağırsak enflamasyonu sırasında emilemeyen kalsiyumun bağırsak lümenindeki lipidler ile saponifikasyon oluşturması, oksalatın kalsiyuma bağlanamamasına ve lümen içinde serbest kalan oksalatın emiliminin artmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda AS hastalarında oluşan taşın da oksalat taşları olduğu rapor edilmiştir.^[7] Bu açıdan AS hastalarında görülen artmış taş oluşum mekanizması İBH seyrinde gelişen taş oluşum mekanizmasına benzerlik gösterebilir. Kalprotektin bağırsak enflamasyonunun iyi bir göstergesidir. AS ve spondilartropati hastalarında kalprotektin ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Bağırsak enflamasyonu ile spondilartropati seyri arasında da pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Turina ve ark.^[15] serum kalprotektin düzeyini aksiyel spondilartropatilerde radyolojik ilerlemenin bağımsız bir değişkeni olabileceğini

ileri sürmüşlerdir. Bunun yanında Matzkies ve ark.^[16] da AS hastalarında dışkı kalprotektin düzeyinin intestinal enflamasyonun bir göstergesi olabileceğini göstermişlerdir.^[16] Bu çalışmada eşik değer, kalprotektin kitini üreten firmanın önerisi doğrultusunda 50 µg/g üstü kabul edilmiş ve hastalarda böbrek taşı olup olmadığını dikkate almamışlardır. AS hastalarının %41'inde kalprotektin yüksek saptanmış ancak bizim gibi kolonoskopik inceleme yapılmamıştı. Simioni ve ark.^[17] ise kolonoskopi yaptıkları hastaların %33,3'ünde makroskopik enflamasyon işaretlerini saptamışlar ve bu hastaların tümünde de dışkı kalprotektini yüksek bulmuşlardır. Ancak hastalık aktivasyonu ve fonksiyonel eksiklikle dışkı kalprotektin arasında bir ilişki gösterememişlerdir. Çalışmamızda kalprotektinin eşik değerini aşan hasta oranı, Üro+ hastalarda %11,5, Üro - hastalarda ise %15,6 olarak bulunmuştur. Üro + grubunda kolonoskopi ve kolonoskopik biyopsi yapılan hastalarımızda bağırsak enflamasyonunu düşündürecek anlamlı bulgular saptanmamıştır. Ancak istatistiksel bir anlamlılıkta olmasa da, Üro - 9 hastanın 5 tanesinde bağırsak enflamasyon bulgularına rastlanmıştır. Histolojik değerlendirme sonucuna göre kronik kolit, lenfoid agregasyon, konjesyon ve ödem şeklinde bulgulara rastlanmıştır. Böbrek taşı olan hastalarda bağırsak enflamasyonunun daha baskın olabileceğini ileri süren varsayımımızı doğrulayamamamızın çeşitli nedenleri olabilir. 1-Hasta sayımızın az olması, 2- Hastalıkların zaman zaman alevlenme ve iyileşme göstermeleri kesitsel değerlendirmelerde, neden sonuç ilişkisinin kurulmasını zorlaştırabilir. 3-Üro - olarak değerlendirdiğimiz hastalarda böbrek taşı varlığı böbrek USG ile yapılmıştı. Bu değerlendirme sırasında sessiz küçük bir taşın atlanma olasılığı da 2 ayrı türdeş grup oluşturamamamıza yol açmış olabilir. Böbrek taşını belirlemede USG, duyarlılığı iyi olan bir görüntüleme aracıdır. Duyarlılığı %84, özgüllüğü %53 dolaylıdır. Düşük doz BT ise %95 ve %97 duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.^[18] Ancak USG'nin, 3 mm'den daha küçük taşları gösterme gücü azalmaktadır.^[18] 4-NSAİ ilaçlar kalprotektin düzeyini değiştirebilmektedirler. İlacın kesilmesi kalprotektin düzeyinde azalmaya yol açabilmektedir. Hastalara kesmeleri gerektiğini söylememize rağmen bu kurala uyup uymadıklarını tam kontrol edemememiz sonuçları etkilemiş olabilir. Ancak enflamasyon pozitif, taş negatif hastalarda ileride taş gelişmeyeceği anlamına gelmez. Ya da taş pozitif, enflamasyon negatif hastalarda, bağırsak enflamasyonunun ancak kesitsel olarak olmayabileceği olasılığını da akla getirmektedir. Bu, enflamatuvar romatizmal hastalıkların alevlenme iyileşme periyodları ile seyretme modeline de uygunluk gösterebilir ve bu nedenle enflamasyon bulgularına çalışmamızın kesitsel özelliği nedeniyle rastlamamış olabiliriz.

Sonuç

Bağırsak enflamasyonunun göstergesi olması yanında, aksiyel spondilartropatilerde, radyolojik ilerlemenin de bir göstergesi olabilen kalprotektin ile böbrek taşı oluşumu arasında bir ilişki gösteremedik. Bu sonuçlar, varsayımımızın tersine renal taş oluşumu ile bağırsak enflamasyonu arasında bir ilişki olmayabileceğini telkin etse de yukarıda özetlediğimiz metodolojik sorunlar ana sebep olabilir. Bu nedenle çok daha fazla hasta sayısı ile, bağırsak mikro-çevre üzerinde rolü olabilecek değişkenleri olabildiğince dışlayarak yapılacak seri kalprotektin ölçüm çalışmaları bu konuda çok daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul 31/01/2018 gün ve 80558721/74 sayılı kararıyla onay alındı.

Hasta Onayı: Tüm hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.T., N.A.D., Konsept: H.D., D.Ü.C., C.K., Dizayn: D.Ü.C., C.K., Veri Toplama veya İşleme: H.D., Analiz veya Yorumlama: H.D., Z.K.K., Ş.S.D., D.Ü.C., C.K., Literatür Arama: H.D., C.K., Yazan: H.D., T.T., N.A.D., Z.K.K., Ş.S.D., D.Ü.C., C.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) tarafından desteklenmiştir desteklenmiştir (Proje kodu: 201811D24).

Kaynaklar

1. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):8-18.
2. El Maghraoui A. Extra-articular manifestations of ankylosing spondylitis: prevalence, characteristics and therapeutic implications. *Eur J Intern Med* 2011;22:554-60.
3. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KI, et al. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:40-6.
4. Henderson P, Casey A, Lawrence SJ, et al. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:941-9.
5. Specia S, Dubuquoy L. Chronic bowel inflammation and inflammatory joint disease: pathophysiology. *Joint Bone Spine* 2017;84:417-20.

6. Klingberg E, Strid H, Stahl A, et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2017;19:21.
7. Korkmaz C, Ozcan A, Akcar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:389-92.
8. Canales BK, Leonard SM, Singh JA, et al. Spondyloarthropathy: an independent risk factor for kidney stones. *J Endourol* 2006;20:542-6.
9. Lui NL, Carty A, Haroon N, Shen H, Cook RJ, Inman RD. Clinical correlates of urolithiasis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011;38:1953-6.
10. Gönüllü E, Bilge NŞY, Cansu DU, et al. Risk factors for urolithiasis in patients with ankylosing spondylitis: a prospective case-control study. *Urolithiasis* 2017;45:353-7.
11. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
12. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
13. Korkmaz C, Cansu DU, Sayer JA. Urolithiasis as an extraarticular manifestation of ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2017;37:1949-56.
14. Gaspar SR, Mendonça T, Oliveira P, Oliveira T, Dias J, Lopes T. Urolithiasis and crohn's disease. *Urol Ann* 2016;8:297-304.
15. Turina MC, Sieper J, Yeremenko N, et al. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1746-8.
16. Matzkies FG, Targan SR, Berel D, et al. Markers of intestinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R261. doi: 10.1186/ar4106.
17. Simioni J, Skare TL, Campos APB, et al. Fecal calprotectin, gut inflammation and spondyloarthritis. *Arch Med Res* 2019;50:41-6.
18. Fulgham PF, Assimos DG, Pearle MS, Preminger GM. Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment. *J Urol* 2013;189:1203-13.

Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ile idiyopatik pulmoner fibroz arasındaki temel farklar

The main differences between connective tissue diseases-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis

Ahmet Karataş, Burak Öz, Rabia Pişkin Sağır, Mustafa Gür, Süleyman Serdar Koca

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

Öz

Bağ dokusu hastalıkları (BDH) sıklıkla solunum sistemi tutulumlarına neden olabilmektedir. Rutin pratikte hasta ve hekimini en çok zorlayan, en sık mortalite ve morbidite nedeni olan solunum sistemi tutulum örneği interstisyel akciğer hastalığıdır (İAH). İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF) sık karşılaşılan İAH nedenlerinden biridir. BDH-İAH ile İPF arasındaki patojenik, klinik ve radyolojik bulgular bakımından önemli oranlarda benzerlikler iki hastalığın ayırımı güçleştirmektedir. Ancak, BDH-İAH ile İPF'nin tedavisi çok farklıdır. Bu nedenle, her ikisinin ayırımı yapmak oldukça önemlidir. İAH, histopatolojik ve radyolojik olarak, usual interstisyel pnömoni (UIP), non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve organize pnömoni olarak gruplandırılır. NSİP paterninde BDH-İAH olan hastalarda immüno-supresif tedaviye yanıt UIP paterni olan hastalardan daha iyidir. UIP paterni olan hastalarda antifibrotik tedavinin etkinliği daha belirgindir. İPF UIP paterninde iken, BDH-İAH sıklıkla NSİP paternindedir. Ancak, romatoid artrit UIP, Sjögren sendromu ise LİP paterninde olabilir.

Anahtar Kelimeler: Bağ dokusu hastalıkları, interstisyel akciğer hastalığı, idiyopatik pulmoner fibroz

Abstract

Connective tissue diseases (CTD) can often cause respiratory system involvement. Interstitial lung disease (ILD) is an example of respiratory system involvement, which is the most frequent cause of mortality and morbidity, which challenges patients and their physicians in routine practice. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is another common cause of ILD. Similarities between CTD-ILD and IPF in terms of pathogenic, clinical and radiological findings complicate the distinction of the two diseases. However, the treatment of CTD-ILD and IPF is very different. Therefore, it is very important to distinguish both. ILD is grouped histopathologically and radiologically as usual interstitial pneumonia (UIP), non-specific interstitial pneumonia (NSIP), lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) and organized pneumonia. Patients with CTD-ILD in the NSIP pattern have a better response to immunosuppressive therapy than patients with the UIP pattern. The effectiveness of antifibrotic therapy is more prominent in patients with the UIP pattern. While IPF is in the UIP pattern, CTD-ILD is often in the NSIP pattern. However, rheumatoid arthritis may be in the UIP pattern and Sjögren's syndrome in the LIP pattern.

Keywords: Connective tissue diseases, interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis

Giriş

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), kanser ve enfeksiyon gibi nedenlerle oluşanlar hariç, hücresele proliferasyon, interstisyel enflamasyon ve fibroz veya bu üç bulgunun kombinasyonundan oluşan akciğer parankim hastalığıdır.^[1] İdiyopatik pulmoner fibroz (İPF), bağ dokusu hastalıklarına (BDH) bağlı İAH, kronik hipersensitife pnömonisi,

sarkoidoz ve pnömokonyozlar İAH örnekleridir (Şekil 1).^[1,2]

Romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu (SjS), sistemik skleroz (SSk), sistemik lupus eritematoz (SLE) ve idiyopatik enflamatuvar miyopatiler [dermatomiyozit (DM), polimiyozit (PM) ve anti-sentetaz antikör sendromu (AAS)] BDH olarak kabul edilen enflamatuvar romatizmal hastalıklardır. BDH

İletişim / Correspondence:

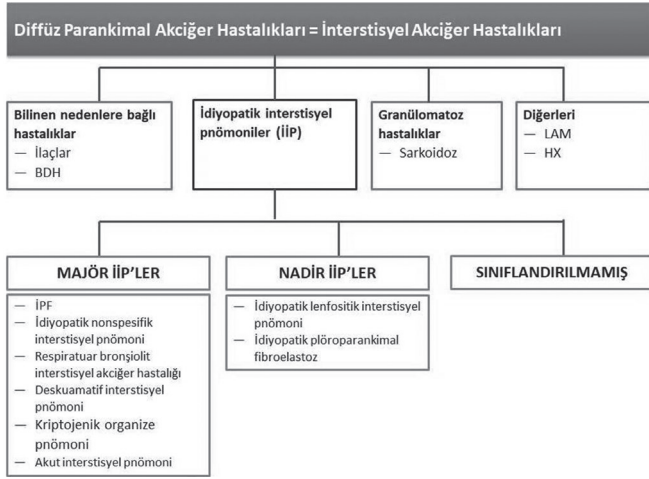
Yard. Doç. Dr. Ahmet Karataş, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye
Tel.: +90 505 588 16 07 E-posta: drakaratas@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6725-4182
Geliş Tarihi / Received: 02.04.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 15.02.2021

Atıf / Cite this article as: Karataş A, Öz B, Pişkin Sağır R, Gür M, Koca SS. The main differences between connective tissue diseases-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. Ulus Romatol Derg 2021;13(1):22-28

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.





Şekil 1. İnterstiyel akciğer hastalıklarında sınıflama^[2]
BDH: Bağ dokusu hastalıkları, HX: Langerhans hücreli histiyositoz, İİP: İdiyopatik pulmoner fibroz, LAM: Lenfanjiyoleiomyomatoz

birçok sistemi etkilediği gibi solunum sisteminde de oldukça farklı tutulumlarla karşımıza çıkabilmektedir (Tablo 1).^[3,4] İAH bu tutulumlardan biridir ve tüm BDH'de karşımıza çıkabilir (Tablo 2). BDH-İAH olan hastalarda idiyopatik İAH'den farklı olarak plevral efüzyon ve plevral kalınlaşma görülebilir; RA ve Sjs'de hava yolu hastalığı ve pulmoner nodüller tespit edilebilir.

A. Bağ Dokusu Hastalıklarına İkincil İAH:

Tüm BDH'lerde İAH görülebilir. İAH etiyolojisi araştırılanların yaklaşık %15'inde etiyolojik neden BDH iken, radyolojik paterni non-spesifik interstiyel pnömoni (NSİP) ise nedenin BDH olma ihtimali %30'un üzerine çıkmaktadır.

Tablo 1. BDH'de akciğer tutulumları ve HRCT bulgularına göre tutulum paternleri^[3]

BDH	UİP	NSİP	OP	LİP	Kanama	Hava yolu*	Nodül	Plörüt
RA	+++	++	++	+	-	+++	+++	+++
SSk	+	+++	+	-	-	-	-	-
PM/DM	+	+++	+++	-	-	-	-	-
Sjs	+	++	-	++	-	+	+	-
SLE	+	++	+	++	+++	-	-	+++
MBDH	+	++	+	-	-	-	-	+

BDH: Bağ dokusu hastalıkları, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, LİP: Lenfositik interstiyel pnömoni, MBDH: Miks bağ dokusu hastalığı, NSİP: Non-spesifik interstiyel pnömoni, OP: Organize pnömoni, PM/DM: Polimiyozit/dermatomyozit, RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematoz, Sjs: Sjögren sendrom, SSk: Sistemik skleroz, UİP: Usual interstiyel pnömoni, *Hava yolu hastalığı: Bronşiyektazi, bronşiyal duvar kalınlaşması ve konstriktif bronşiyolit

Tablo 2. BDH'de İAH tutulumları ve HRCT bulgularına göre tutulum paternleri^[4]

BDH	İAH sıklığı	İAH paterni
Sistemik skleroz	%30-40 klinik, %80 subklinik	NSİP, UİP
Romatoid artrit	%10 klinik, %30 subklinik	UİP, NSİP, OP
Sjögren sendromu	%20 klinik, %40 subklinik	NSİP, UİP, LİP
Sistemik lupus eritematoz	%8-12	DAH, NSİP
İdiyopatik enflamatuvar miyopatiler	%40	NSİP+OP, NSİP, OP, UİP

BDH: Bağ dokusu hastalıkları, DAH: Diffüz alveolar hemoraji, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, LİP: Lenfositik interstiyel pnömoni, NSİP: Non-spesifik interstiyel pnömoni, OP: Organize pnömoni, UİP: Usual interstiyel pnömoni

1. Sistemik Sklerozda İAH;

BDH içerisinde pulmoner tutulumla en sık yol açan ve pulmoner sorunların en sık mortalite nedeni olduğu hastalık SSk'dir. SSk'de en sık karşılaşılan tutulum örneği İAH'dir. Yapılan tarama yöntemine göre değişmekle birlikte, semptomatik hastaların yaklaşık %40'unda, asemptomatik hastalar eklendiğinde ise neredeyse hastaların %80'inde İAH kanıtlarına ulaşılabilir.^[5-7] SSk-İAH radyolojik olarak sıklıkla NSİP paterni sergiler.

SSk hastalarının %18'inde pulmoner hipertansiyon (PH) gelişmektedir. SSk hastalarında PH'nin en sık nedeni tartışmalıdır. Bazı kaynaklarda grup I PH, bazılarında da İAH'ye ikincil grup III PH en sık neden olarak bildirilmiştir. Sonra, grup I PH [pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)] ve sol kalp yetmezliğine bağlı grup II PH görülür. SSk hastalarının yaklaşık %10'unda PAH oluşmaktadır.^[5-7]

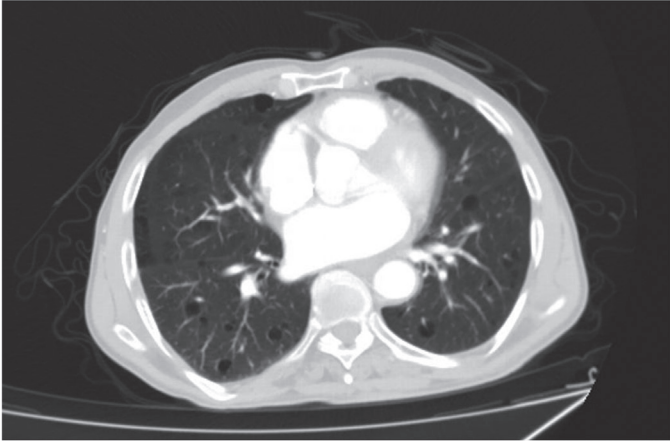
2. Romatoid Artritte İAH;

RA solunum sisteminde her bölgeyi etkileyebilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde plevral tutulumlar (plörüt, plevral efüzyon ve plevral kalınlaşma) görülür. Çoğu asemptomatiktir ve otopsi serilerinde plevral tutulum neredeyse hastaların yarısında gözlenmiştir.^[8] RA hastalarının %5-25'inde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) pulmoner nodül karşımıza çıkabilir. Hava yolu hastalıkları, PAH, pulmoner emboli ve akciğer kanseri daha az sıklıkla karşılaşılan diğer pulmoner tutulum örnekleridir.^[8] RA hastalarının %10'unda klinik bulgulara neden olacak düzeyde İAH saptanır. Toplamda, subklinik hastalar da dahil edilirse, RA'da İAH sıklığı %40'a ulaşabilmektedir.

Sigara kullanımı, erkek cinsiyet, ileri yaş ve seropozitiflik RA'da İAH riskini artırmaktadır. RA'da görülen İAH %60 olasılıkla usual interstisyel pnömoni (UİP) paternindedir. Böylece tedavi yanıtı ve prognozu İPF'ye benzerdir.^[8]

3. Sjögren Sendromunda İAH;

SjS tanılı hastaların %9-20'sinde pulmoner tutulum eşlik etmektedir.^[9] Plevral tutulumlar, hava yolu hastalıkları ve PAH olası pulmoner tutulumlardır. SjS hastalarının %3-11'inde İAH gözlenmektedir. Radyolojik patern en sık NSİP ile uyumludur (SjS-İAH'lilerin yaklaşık %45'i). UİP ve lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) paternine özgü bulgular da görülebilir (her ikisi de SjS-İAH'lilerin yaklaşık %15'i). BDH-İAH'lilerin içinde LİP paterni yapacak hastalığın SjS olduğu akılda tutulmalıdır.^[9] İAH etiyojisi araştırılan hastalarda LİP paterni ile karşılaşıldı ise nedenin SjS olma olasılığı %25'tir, tersine SjS hastaların yaklaşık %1'inde LİP paternine özgü bulgular oluşur.^[10] LİP paterni HRCT bulguları interlobular septa ve bronkovasküler demet boyunca kalınlaşma, sentrilobüler nodüller, buzlu cam görünümü ve kistler ile karakterizedir (Şekil 2). Kistler ince duvarlı ve değişen boyutlardadır.



Şekil 2. Sjögren sendromu tanılı hastanın toraks BT incelemesinde lenfositik interstisyel pnömoni paterni
BT: Bilgisayarlı tomografi

4. Sistemik Lupus Eritematozda İAH;

SLE alt solunum yolunda, en sık %60 ile plevrayı etkilemektedir. Bu oran otopsi serilerinde %90'ın üzerine çıkmaktadır. PAH %7-13 hastada, Shrinking Lung sendromu <%1 hastada oluşabilir. SLE hastalarının %1-4'ünde akut lupus pnömonisi, %2'sinde diffüz alveolar hemoraji ve %1-15'inde İAH oluşmaktadır. SLE-İAH en sık NSİP paternindedir, nadiren UİP, LİP, OP, foliküler bronşiolit ve foliküler nodüler hiperplazi görülebilir.^[10]

5. İdiyopatik Enflamatuvar Miyopatilerde İAH;

Hastaların %30'undan azında İAH görülür. Ancak, AAS'de %75'in üzerinde, anti-MDA5 antikoru pozitiflerde ise %90'a varan oranlarda İAH görülür. Anti-sentetaz antikoru ve anti-MDA5 antikoru negatiflerde İAH daha nadir görülür ve daha hafif seyirlidir. İdiyopatik enflamatuvar miyopatilere ikincil İAH NSİP, UİP ve OP paterni sergileyebilir.^[11]

6. Miks Bağ Dokusu Hastalığında İAH;

Miks bağ dokusu hastalığı (MBDH) SLE, SSK ve PM'nin klinik özelliklerini taşır. Raynaud fenomeni ve yüksek titrede anti-U1RNP (U1 ribonükleoprotein) antikor pozitifliği ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %85'inde pulmoner tutulum görülür. Bunların bir kısmı asemptomatiktir. MBDH hastalarında %50-70 oranında klinik yakınma ve bulguya neden olabilen pulmoner tutulum gözlenebilmektedir. Plevral efüzyon, İAH ve PAH MBDH'de karşımıza çıkabilecek olası tutulumlardır. MBDH'de görülen İAH sıklıkla fibrotik NSİP paternindedir. Artriti olan ve romatoid faktör (RF) pozitif olanlarda İAH daha az iken; disfajisi olanlarda, Raynaud fenomeni tanımlayanlarda, anti-Ro52 ve anti-Sm pozitif MBDH'lilerde İAH olasılığı daha yüksek bulunmuştur.^[7]

B. İdiyopatik Pulmoner Fibroz:

İPF sıklığının son yıllarda arttığı kabul edilmektedir. İnsidansı 3-9/100.000 ve prevalansı 10-60/100.000 olarak hesaplanmıştır. Hastalar 50 yaş üzerindedir ve yaş ilerledikçe insidans ve prevalans rakamları daha da artmaktadır.^[12] Hastaların BDH-İAH'de olduğu gibi efor dispnesi, öksürük ve ralleri olacaktır. BDH-İAH'de pek beklemediğimiz çomak parmak bulgusu İPF'de daha sık görülür (Tablo 3). Solunum fonksiyon testinde (SFT) zorlu vital kapasite (FVC), total akciğer kapasitesi (TLC) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLco) düşük bulunacaktır. Ancak hastalığın erken evresinde ve amfizemi olanlarda SFT'de bu değişimler görülmeyebilir.

İPF tanısı için kronik hipersensitivite pnömonisi etiyojisinde yeri olan kuş, küf ve nem ile temas olmadığı bilinmelidir. Ek olarak, BDH dışlanmalı, BDH kliniği olmasa dahi oto-antikörlerin negatif olduğu gösterilmelidir.^[13] Herhangi bir antikorun pozitifliği İPF tanısını dışlatamaz. Daha önceki yıllarda İPF hastalarında bazı oto-antikörlerin sıklıkla pozitif olduğu ifade edilmekteydi. 2015 yılında yapılan bir düzenleme ile İPF ve BDH-İAH arasında kalan hastalar interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) olarak adlandırıldı.^[14]

Tablo 3. İPF ve BDH-İAH arasındaki epidemiyolojik ve klinik bulgular açısından farklar

	İPF	BDH-İAH
Görüldüğü yaş grubu	50 yaş üzerinde görülür, yaş ilerledikçe riski artar	Daha genç yaşlar (orta yaş grubu)
Cinsiyet eğilimi	Erkeklerde siktir	Kadınlarda siktir
Comak parmak bulgusu	Sık görülür (>%50 hastada)	Beklenmez (Nadir)
Klinik seyri	Yavaş ve progresif	Hızlı seyir sergiler
Çevresel faktörler	Sigara	Aspirasyon Çevresel toksinler Enfeksiyonlar
Genetik	TERT SP-A ve SP-C TOLLIP, TLR3 MUC5B SPPLC2	HLA-DRB1*15:01, HLA-DQB1*06:02 BANK1 IRF-5 ve IRF-8 TERT MUC5B RA-İAH
İlk hasar	Epitelyal > endotelial	Endotelial > epitelyal
İmmün disregülasyon	Kısıtlı etkiler	Patogeneze katkısı daha fazladır
İmmünespresifler	Etkisizdir	Etkilidir

BANK: B cell scaffold protein with ankyrin repeats, BDH: Baş dokusu hastalıkları, HLA: İnsal lökosit antijeni, IRF: Interferon regulatory factor, İAH: İnterstitial akciğer hastalığı, İPF: İdiopatik pulmoner fibroz, MUC: Müsin, RA: Romatoid artrit, SP: Sürfaktan proteini, SPPLC: Signal peptide peptidase, TERT: Telomeraz revers transkriptaz, TLR: Toll-like receptor, TOLLIP: Toll-interacting protein

İPF için tanısal sürecin devamında HRCT ve/veya akciğer biyopsisinde UIP paterni gösterilmelidir. HRCT’de gösterilen kesin UIP paterni ve olası UIP paterni olan hastada iyi ayırıcı tanı yapılırsa akciğer biyopsisi yapmaya gerek kalmayabilir.^[12]

C. İPF ile BDH-İAH Arasındaki Farklar:

1. Epidemiyolojik Bulgular:

İPF erkeklerde sık ve 50 yaş üzerinde görülür. BDH-İAH ise kadınlarda siktir ve orta yaş grubunda görülür. Yaş ilerledikçe İPF sıklığı artarken, bu durum BDH-İAH için geçerli değildir. Sigara kullanmak (maruziyet) İPF riskini ve BDH’de pulmoner tutulum riskini artırmaktadır. Ancak tütün ürünleri ile İPF arasındaki ilişki daha belirgindir ve İPF’nin majör risk faktörü olarak kabul edilir (Tablo 3).^[15]

2. Patogenez:

Hem İPF, hem de BDH-İAH’de akciğer parankim hasarı için patojenik süreç tekrarlayan hasar ile başlar. SSK-İAH başta olmak BDH-İAH’de endotel hasarı ön plandadır, sonrasında epitel hasarı eşlik ediyorken, İPF’de olay epitel hasarı ile başlamaktadır. BDH-İAH’de epitel hasar belirteci olan müsin 1 [MUC1; KL-6 (Krebs von den Lungen-6) olarak da bilinir] düzeyi artmakta ve pulmoner fibrozun şiddeti ile

ilişkilidir. Epitelyal hasardan genetik yatkınlık ve çevresel faktörler [sigara, aspirasyon (gastro-özafagiyal reflüde mikroaspirasyon) ve enfeksiyonlar] sorumlu tutulmaktadır. İPF’de tetikleyici ajan olarak sigaranın etkisi daha belirgin iken, SSK-İAH’de gastro-özafagiyal reflü şiddeti pulmoner fibroz derecesi (KL-6 düzeyi) ile ilişkili bulunmuştur.^[15]

Genetik yatkınlık açısından birçok aday gen analiz edilmiştir.^[16,17] İPF hastalarının %5-15’inin ailesel olduğu gözlenmiştir. Ailesel İPF’de surfaktan protein A (SP-A), SP-C ve telomeraz revers transkriptaz (*TERT*) geni mutasyonları sorumlu bulunmuştur. *TERT* gen defektlerinin ailesel ve sporadik İPF’ye ek olarak IPAF ve BDH-İAH ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu gene ek olarak, *MUC5B* gen polimorfizmleri de İAH ile ilişkili bulunmuştur. İPF hastaları ve RA-İAH’de *MUC5B* polimorfizmleri pulmoner fibroz ile ilişkili bulunmuş, ancak bu gen bölgesi ile SSK-İAH arasında ilişki bulunamamıştır. *MUC5B* UIP paterni ile ilişkilidir. Toll-interacting protein (*TOLLIP*) *TLR* genlerini etkileyen bir adaptör proteindir. *TOLLIP* gen polimorfizmleri İPF’ye yatkınlık ve prognoz ile ilişkili bulunmuştur. RA-İAH’deki *MUC5B* geninin rolü yanında, HLA allelleri (DRB1*15:01 ve DQB1*06:02) BDH’de İAH ile ilişkili bulunmuştur.^[16,17]

Patogenezde, epitel ve/veya endotel hasarını takiben oluşan immün disregülasyon BDH-İAH’de daha belirgindir. Ancak, İPF’de enflamatuvar hücrelerin rolü kısıtlıdır ve BDH-İAH’de etkinlik sergileyen enflamatuvar süreci hedef alan tedaviler İPF’de etkinlik sergileyememektedir. Patogenezin en son evresinde fibroblast aktivasyonu ve artmış ekstraselüler matriks üretimi hem İPF, hem de BDH-İAH’de oluşmaktadır. Epitel, endotel, perisit, adiposit gibi hücrelerin fibroblastik hücrelere dönüşümü ve fibroblastik hücrelerin miyofibroblastlara dönüşümü her iki hastalık grubunda da benzerdir. Aktive fibroblastlardan üretilen kollajenler ve tenaskin İPF ve BDH-İAH’deki fibroblastların patojenik fenotipine katkı sağlamaktadır. Hem İPF, hem de BDH-İAH aktive olan fibroblastlardan AT-II, CTGF, PAI-1 ve NOX-4 gibi profibrotik genlerin üretimi artar. Ancak, IL-17, antijen sunumu ile ilgili genler ve kemokinlerle ilgili genlerin üretimi sadece BDH-İAH fibroblastlarında artmaktadır.^[18]

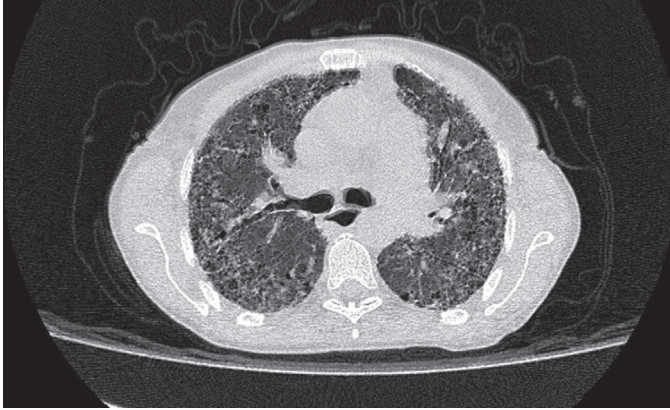
3. Klinik Bulgular:

İPF ve BDH-İAH’nin klinik bulguları benzerdir. Efor dispnesi, kuru öksürük ve fizik bakıda bazallerde raller duyulur. İPF hastalarında comak parmak %50’den fazla hastada görülürken, BDH-İAH’de comak parmak bulgusuna nadiren rastlanır. İPF’den farklı olarak, BDH-İAH’de BDH’ye özgü klinik yakınma ve bulgular görülür (Tablo 3).^[15] SFT her iki durumda da restriktif patern sergiler. FVC, TLC ve DLco her iki durumda da azalır.

4. Radyolojik Bulgular:

HRCT’de kesin UİP paterni veya olası UİP paterni İPF’yi destekler. Kesin UİP paterni; periferik veya alt loblara yerleşik, bal peteği görünümü, retikülasyon ve traksiyon bronşektazisi bulgularından oluşur (Şekil 3). Olası UİP paterni; bal peteği görünümü yoktur, ancak alt loblarda veya periferlerde traksiyon bronşektazisi ve retikülasyon bulguları gözlenir. Hem İPF hem de BDH-İAH’de bulgular periferik ve alt loblara yerleşiktir (Tablo 4). Diğer bölgelere yerleşimli İAH’de bu iki hastalığın olasılığı azalır.^[12,15]

BDH-İAH’de, UİP paterni yerine sıklıkla NSİP paterni oluşmaktadır (Şekil 4). Böylece, HRCT’de buzlu

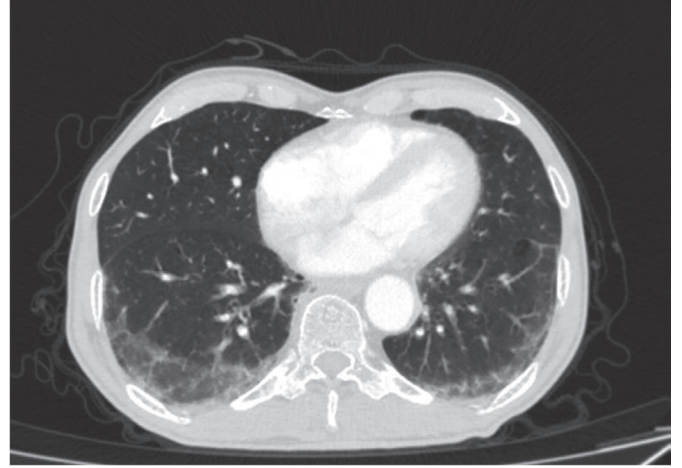


Şekil 3. Romatoid artrit tanılı hastanın HRCT incelemesinde usual interstiyel pnömoni paterni
HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

Tablo 4. İPF ve BDH-İAH arasındaki radyolojik ve histopatolojik bulgular açısından farklar

	İPF	BDH-İAH
HRCT’de buzlu cam görünümü	Görülmez	Subpleval yerleşimli buzlu cam görünümü siktir
HRCT’de UIP paterni	Bazal ve periferik yerleşimli bal peteği görünümü, retiküler belirginleşme ve traksiyon bronşiyektazisi eşlik edebilir	Bazal ve periferik yerleşimli bal peteği görünümü, retiküler belirginleşme ve traksiyon bronşiyektazisi hastalığın geç evresinde ve daha sıklıkla görülür
HRCT’de plevral tutulum	Görülmez	Görülebilir
HRCT’de pulmoner nodül	Görülmez	Görülebilir
HRCT’de Özafagiyal dilatasyon	Görülmez	SSk’de görülebilir
Akciğer biyopsisi	Gerekmeyebilir	Gerekmez
Biyopsi bulguları	UIP bulguları	NSİP (selüler veya fibrotik) bulguları tespit edilir. UIP bulguları nadirdir
Biyopside vasküler bulgular	İPF-PH hastalarında dahi bu bulgular oldukça nadirdir	SSk-PH hastasında konsantrik intimal proliferasyon ve luminal okluzyon olabilir

BDH: Bağ dokusu hastalıkları, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, İPF: İdiyopatik pulmoner fibroz, NSİP: Non-spesifik interstiyel pnömoni, PH: Pulmoner hipertansiyon, SSk: Sistemik skleroz, UİP: Usual interstiyel pnömoni



Şekil 4. Dermatomiyozi tanılı hastanın toraks BT incelemesinde non-spesifik interstiyel pnömoni paterni
BT: Bilgisayarlı tomografi

cam görünümü daha sık olacaktır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde UİP paterninde görülen bulgular ile karşılaşmak olasıdır. Buzlu cam görünümü, plevral tutulum, nodül varlığı ve özofagus dilatasyonu BDH-İAH’de daha olasıdır. Üst ve orta akciğer yerleşimi olanlarda, peribronşiyal ve subpleval dağılım gösterenlerde, buzlu cam ve mozaik atenuasyon bulguları ön planda olanlarda, plevral tutulum, nodül ve kist varlığında İPF’den uzaklaşılır.^[12]

5. Histopatolojik Bulgular:

HRCT’de kesin UİP paterni veya olası UİP paterni tespit edilen hastalarda iyi bir dışlama yapıldığında İPF tanısı için biyopsiye gerek kalmayabilir. BDH-İAH tanısı için akciğer biyopsisi yapmaya gerek yoktur (Tablo 4).^[12,15] İPF’de histopatolojik olarak UİP bulguları elde edilir. BDH-İAH’de ise UİP bulguları oldukça nadir (SSk-İAH’de <%30 hastada görülür) iken, sıklıkla NSİP (fibrotik veya selüler NSİP) bulguları görülür. Fibrotik NSİP’te fibroza ek olarak hafif enflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür iken, selüler NSİP’te fibroz olmadan enflamatuvar hücre infiltrasyonu ön plandadır.^[19] Ek olarak, konsantrik intimal proliferasyon ve luminal okluzyon gibi vasküler bulgular İPF’de beklenmez, ancak SSk-PAH hastalarında görülebilir (Tablo 4).

6. Akut Alevlenme:

Pulmoner fibroz hastalarında akut alevlenme önemli mortalite nedenlerindedir. İPF ve BHD-İAH hastalarında solunum problemlerinde akut alevlenmede de farklar gözlenmektedir.^[20] İAH olan bireylerde akut alevlenme için oluşturulan tanı kriter seti 2016 yılında revize edilmiştir (Tablo 5).^[21]

Akut alevlenme İPF hastalarında mortalitenin %30-40’ından sorumludur.^[22] BDH-İAH hastalarında akut alevlenme nispeten daha az görülür, ancak BDH’nin

prognozunu önemli oranda etkiler.^[20,22-24] BDH-İAH alevlenme riski 1 yıl için %1-3 iken, İPF'de 1 yıllık akut alevlenme riski %5-14'dür.^[22,23] BDH grubunda solunum problemlerine ilaç toksisitesi ve enfeksiyon daha sık neden olduğu için, biz klinisyenler BDH-İAH akut alevlenme tanısında gecikiriz.^[22] Akut alevlenme tanısı için olası nedenlerin dışlanması gereklidir.^[21] BDH-İAH akut alevlenme tanısı için, İPF akut alevlenmesi tanısı için gerekenden, daha uzun süre kullanılmaktadır.^[22] Ek olarak, İPF akut alevlenmesinden farklı olarak, lökosit sayısı ve akut faz reaktanlarının düzeyi BDH-İAH akut alevlenmesinde daha yüksektir.^[17] İPF'de akut alevlenme hastalığın geç evresinde oluşur. Akut alevlenmesi olan İPF hastalarında FVC daha düşük ve HRCT'de bal peteği görünümü daha yaygındır. BDH-İAH grubunda ise akut alevlenme hastalığın erken evrelerinde oluşmaktadır.^[22] Son olarak, BDH-İAH'de akut alevlenme İPF akut alevlenmesinden daha mortaldir (Tablo 6). Artan mortalite rakamlarının bir nedeni akut alevlenme tanısı konuluncaya kadar olan gecikme olabilir.^[22]

Sonuç

BDH-İAH ile İPF arasında patojenik, klinik ve radyolojik bulgular bakımından önemli oranlarda benzerlikler olduğu gibi, ikisi arasındaki bir kısım farklar ayırıcı tanıda işimizi kolaylaştıracaktır.

- İPF erkeklerde ve ileri yaşta sık görülürken, BDH ve BDH-İAH orta yaşta ve kadınlarda sık görülmektedir.
- Sigara ile İPF arasındaki ilişki daha belirgindir.
- *TERT* ve *TOLLIP* gen defektleri İPF ile ilişkilidir. *MUC5B* gen defekti İPF'ye ek olarak RA-İAH ile ilişkilidir.
- Klinik yakınma ve bulguları benzerdir, ancak çomak parmak bulgusu BDH-İAH'yi değil İPF'yi işaret edecektir.

Tablo 5. İnterstiyel akciğer hastalığında akut alevlenme kriterleri

1	Daha önceden İAH tanısı almıştır
2	Son 30 gün içerisinde solunum yakınmaları kötüleşmiş veya dispne gelişmiştir
3	HRCT'de; yeni buzlu cam görünümleri ve/veya daha önceki bal peteği veya retiküler patern bulgusu üzerine konsolidasyon eklenmiştir
4	Sol kalp yetmezliği, pulmoner emboli gibi olası nedenler dışlanmıştır

HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı

Tablo 6. Akut alevlenme açısından İPF ve BDH-İAH arasındaki farklar

	İPF	BDH-İAH
Akut alevlenme sıklığı (bir yıl için risk)	%5-14	Daha az (%1-4)
Akut alevlenmenin zamanı	Geç evrelerde	Erken evrelerde
Lökosit sayısı	Normal	Yüksek
Akut faz reaktanları	Normal	Yüksek
Akut alevlenme tanısı için gereken süre	Daha kısa	Daha uzun
Akut alevlenmede mortalite	Yüksek	Çok yüksek

BDH: Bağ dokusu hastalıkları, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, İPF: İdiyopatik pulmoner fibroz

- Radyolojik paternler; Ssk-İAH sıklıkla NSİP, RA-İAH ve İPF UIP patern sergiler. LİP paterninde Sjs-İAH akla gelmelidir.

- Akut alevlenme İPF'de daha olasıdır. Ancak, BDH-İAH'de akut alevlenme daha kötü prognozudur.

- İPF'de kortikosteroid ve immünosüpresifler etkisizdir.

Etik

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K., Dizayn: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K., Veri Toplama veya İşleme: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K., Analiz veya Yorumlama: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K., Literatür Arama: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K., Yazan: A.K., B.Ö., R.P.S., M.G., S.S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

- Rosas IO, Dellaripa PF, Lederer DJ, Khanna D, Young LR, Martinez FJ. Interstitial lung disease: NHLBI workshop on the primary prevention of chronic lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11(Suppl 3):S169-77.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
- Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, et al. Interstitial lung disease and other pulmonary manifestations in connective tissue diseases. *Mayo Clin Proc* 2019;94:309-25.
- Fischer A, Streck ME, Cottin V, et al. Proceedings of the American College of Rheumatology/Association of Physicians of Great Britain and Ireland connective tissue disease-associated interstitial lung disease summit: a multidisciplinary approach to address challenges and opportunities. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:182-95.
- Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* 2020;8:304-20.
- Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:511-27.
- Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary manifestations of systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Clin Chest Med* 2019;40:501-18.
- Farquhar H, Vassallo R, Edwards AL, Matteson EL. Pulmonary complications of rheumatoid arthritis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:194-207.

9. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev* 2016;25:110-23.
10. Lopez Velazquez M, Highland KB. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:449-64.
11. Hervier B, Uzunhan Y. Inflammatory myopathy-related interstitial lung disease: from pathophysiology to treatment. *Front Med (Lausanne)* 2020;6:326.
12. Lederer DJ, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2018;378:1811-23.
13. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
14. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46:976-87.
15. Herzog EL, Mathur A, Tager AM, Feghali-Bostwick C, Schneider F, Varga J. Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1967-78.
16. Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating genomics into management of fibrotic interstitial lung disease. *Chest* 2019;155:1026-40.
17. Arish N, Petukhov D, Wallach-Dayana SB. The role of telomerase and telomeres in interstitial lung diseases: from molecules to clinical implications. *Int J Mol Sci* 2019;20:2996.
18. Hsu E, Shi H, Jordan RM, Lyons-Weiler J, Pilewski JM, Feghali-Bostwick CA. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2011;63:783-94.
19. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581-6.
20. Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease. *J Med Invest* 2016;63:294-9.
21. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265-75.
22. Enomoto N, Oyama Y, Enomoto Y, et al. Differences in clinical features of acute exacerbation between connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis* 2019;16:1479972318809476. doi: 10.1177/1479972318809476.
23. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009;103:846-53.
24. Tachikawa R, Tomii K, Ueda H, et al. Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia: collagen vascular diseases-related versus idiopathic. *Respiration* 2012;83:20-7.

Sistemik skleroz ve pulmoner hipertansiyon

Systemic sclerosis and pulmonary hypertension

● Mustafa Özmen, ● Sercan Gücenmez, ● Eda Otman Akat

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Sistemik sklerozda (SSk) akciğer tutulumu sıktır ve SSk ilişkili ölümlerin en sık nedenidir. Özellikle pulmoner hipertansiyon (PH), SSk hastalarının yaşam süresini belirgin olarak kısaltmaktadır ve tedavi edilmediğinde ölümcüldür. PH'yi erken ve doğru tanımak ve tedaviye başlamak, hastalığın seyrini önemli ölçüde olumlu etkilemektedir. Bu yazıda, SSk'de görülen PH hakkındaki güncel bilgiler derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, skleroderma, bağ dokusu hastalığı, pulmoner hipertansiyon, pulmoner arteriyel hipertansiyon

Abstract

Pulmonary involvement is common in systemic sclerosis (SSc) and is the most common cause of SSc-related deaths. In particular, the development of pulmonary hypertension (PH) significantly shortens the life span of SSc patients and is fatal if left untreated. Diagnosing PH early and accurately and starting early treatment significantly affects the prognosis of the disease positively. In this article, up-to-date information on SSc associated PH has been reviewed.

Keywords: Systemic sclerosis, scleroderma, connective tissue disease, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension

Giriş

Sistemik skleroz (SSk), deri ve iç organların ilerleyici fibrozu ve damar fonksiyon bozukluğu ile karakterize kronik multisistemik otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır.^[1]

SSk'de akciğer tutulumu sıktır ve SSk ilişkili ölümlerin en sık nedenidir. En sık akciğer tutulumları pulmoner hipertansiyon (PH) ve interstisyel akciğer hastalığıdır (İAH).^[2] Özellikle PH gelişmesi SSk hastalarının yaşam süresini belirgin olarak kısaltmaktadır ve tedavi edilmediğinde ölümcüldür.^[3]

SSk'de başta pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olmak üzere PH'nin tüm tipleri ve bunların kombinasyonları görülebilir. Bu durum SSk'de PH tanısı ve tedavisini güçleştirmektedir.^[4]

PH'yi erken ve doğru tanımak ve tedaviye başlamak, hastalığın seyrini önemli ölçüde olumlu etkilemektedir.^[5] PAH'nin erken döneminde yaklaşık beşte biri semptomsuz olabildiği için hastaların başlangıçta ve belli aralıklarla taranması erken tanı açısından çok önemlidir.^[6]

Bu yazının amacı, SSk'de görülen PH hakkındaki güncel bilgileri derlemektir.

Pulmoner Hipertansiyon ve Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PH, pulmoner arter basıncının (PAB) yükselmesiyle karakterize bir hastalıktır. İki yıl öncesine kadar PH, istirahatte yatay pozisyonda sağ kalp kateterizasyonu (*Right heart catheterization* - RHC) ile ölçülen ortalama PAB'nin (oPAB) 25 mm Hg ve üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktaydı.^[7] Bu tanımlama 1973 yılında Genova'da yapılan 1. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'ndan beri kullanılıyordu. Oysaki 1961 yılından beri, istirahatte yatay pozisyonda bu değer normalde 15 mm Hg olduğu, yaştan çok etkilenmediği ve 20 mm Hg'yi asla geçmediği biliniyordu.^[8] Bu nedenle çoğu ötöre göre 25 mm Hg sınırı keyfi belirlenmişti. Kovacs ve ark.'nın^[9] yaptığı sistematik derlemede sağlıklı bireylerde RHC ile elde edilen istirahat oPAB değerlerinin ortalamasının 14,0±3,3 mm Hg olduğu gösterildi. Bu değer, cinsiyet ve etnik kökenden

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Mustafa Özmen, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 533 477 93 08 E-posta: drmozmen@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6795-2856

Geliş Tarihi / Received: 19.12.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 27.01.2021

Atıf / Cite this article as: Özmen M, Gücenmez S, Otman Akat E. Systemic sclerosis and pulmonary hypertension.

Ulus Romatol Derg 2021;13(1):29-40

©Telif Hakkı 2021 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2021 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



bağımsızdı ve yaş ve postürden çok az etkileniyordu. 2018 yılında Nice’de yapılan 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’nda bu bilgi temel alındı ve 97,5 yüzdeliği içeren iki standart sapma üzeri (14+6,6 mm Hg) normalin üst sınırı kabul edilerek 20 mm Hg’nin üstü PH olarak tanımlandı.^[10]

oPAB sınır değerinde yapılan değişikliğe kuvvetle karşı çıkan otörler de oldu. Daha önce bu değerler (21-24 mm Hg) gri bölge olarak kabul ediliyor ve PH gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendiriliyordu. Onlar, elde yeterli veri olmadığı için bu bölgenin hala gri kalması gerektiğini, aksi takdirde olduğundan fazla tanı konulabileceğini savunuyorlardı. Ayrıca bu gruptaki hastaların tedavisinin, sonuçları iyileştirdiğini gösteren verilerin henüz olmadığını söylüyorlardı. Tanımlamada bir değişiklik yapılacağına bunun, pulmoner arter kama basıncı (PAKB) ve pulmoner vasküler rezistansı (PVR) da kapsamı gerektiğini ileri sürmüşlerdi.^[10]

PH, hastalığın etiolojisine, mekanizmasına ve hemodinamik özelliklerine dayanan 5 grupta sınıflandırılmaktadır; grup 1’de PAH, grup 2’de sol kalp hastalıkları, grup 3’te akciğer hastalıkları ve/veya hipoksi, grup 4’te pulmoner arter obstrüksiyonu ve grup 5’te belirsiz ve/veya multifaktöryel mekanizmalar söz konusudur. Nice’deki bu sempozyumda PH sınıflandırılması da gözden geçirildi ve ana hatlarında olmasa da özellikle pre-kapiller PH tanımında ve gruplarında bazı değişiklikler yapıldı. Tek başına oPAB’nin bu değerlerin üzerinde olması, pulmoner damarsal hastalığı tanımlamak için yeterli değildir. Çünkü bu anormal yükseklik, kardiyak çıkış veya sol atrium basıncının dolaylı göstergesi olan PAKB’deki yükselmeye bağlı olabilir. Bu nedenle pre-kapiller PH’nin sadece grup 1’in değil, tüm formlarının tanımına kan akımına karşı akciğer damar yatağının direncini gösteren PVR’nin ≥ 3 Wood Units (WU) olmasının dahil edilmesi önerildi (Tablo 1). PAKB ve PVR sınır değerlerinde bir değişiklik yapılmadı. Son haliyle prekapiller PH, oPAB’nin >20 mm Hg, PVR’nin ≥ 3 WU ve PAKB’nin ≤ 15 mm Hg olması şeklinde tanımlandı.^[11] Bu tanımlama çok yeni olduğu için, literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğu eski tanımlamaya göre yapılmıştır.

Pulmoner Hipertansiyon ve Bağ Dokusu Hastalıkları

PAH’nin yaklaşık yarısı idiyopatik, yarısı ise bir hastalıkla ilişkilidir. İlişkili olduğu durumların yarısını bağ dokusu hastalıkları (BDH) oluşturmaktadır. BDH ilişkili PAH (BDH-PAH) olgularının yaklaşık dörtte üçünü SSk oluşturmaktadır; tüm PAH olgularının yaklaşık %20’si SSk hastasıdır. SSk dışında PAH’ye neden olan diğer BDH arasında özellikle mikst bağ dokusu hastalığı (MBDH) ve sistemik lupus eritematoz (SLE) yer alır (Tablo 2).^[12,13]

Tablo 1. Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımlamaları^[11]

Tanımlar	Özellikler	Klinik gruplar*
Pre-kapiller PH	oPAB >20 mm Hg PAKB ≤ 15 mm Hg PVR ≥ 3 WU	1, 3, 4 ve 5
İzole post-kapiller PH	oPAB >20 mm Hg PAKB >15 mm Hg PVR <3 WU	2 ve 5
Kombine pre- ve post-kapiller PH	oPAB >20 mm Hg PAKB >15 mm Hg PVR ≥ 3 WU	2 ve 5

oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PAKB: Pulmoner arter kama basıncı, PH: Pulmoner hipertansiyon, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, WU: Wood ünitesi

*Grup 1: PAH, Grup 2: Sol kalp hastalıklarına bağlı PH, Grup 3: Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH, Grup 4: Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH, Grup 5: Belirsiz ve/veya multifaktöryel mekanizmalara bağlı PH

Sistemik Skleroz ve Pulmoner Hipertansiyon

Epidemiyoloji

SSk hastalarında tahmini havuzlanmış PAH sıklığı %13, RHC ile tanı konulmuş sıklık ise %8,2 olarak bulunmuştur.^[14] Özellikle hastalık süresi >3 yıl ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (*diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide* - DLCO) <60 olduğunda sıklık %19 bulunmuştur.^[15] Fakat bu oranlar, yeni tanımlama (oPAB >20 mm Hg) uygulandığında muhtemelen daha fazladır. SSk ilişkili PAH (SSk-PAH), hem Amerika Birleşik Devletleri’nde hem de Avrupa ülkelerinde idiyopatik PAH’den (İPAH) sonra en sık ikinci PAH nedenidir.^[13] PAH, sınırlı tip SSk’de daha sık görülmekle beraber SSk’nin diğer tiplerinde de görülebilir (Tablo 3).^[4] Yapılan çalışmalardan elde edilen ortak çıkarıma göre 11 yıl takip sonunda SSk hastalarının sınırlı olanlarının %15’inde, yaygın olanlarının %7’sinde PAH gelişmesi beklenir.^[12]

Yeni Pulmoner Hipertansiyon Tanımlaması ve Sistemik Skleroz

Altıncı Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu’nda yapılan son tanımlamadan sonra bu yeni değerlerin SSk hastalarındaki etkisi çeşitli çalışmalarla değerlendirildi. Xanthouli ve Nagel’in^[16,17] çalışmalarında daha önce gri bölge, bugün ise hafif PAH olarak kabul edilen oPAB’yi 21-24 mm Hg olan hastaların, başta 6 dakika yürüme testi (6DYT) mesafelerinin düşüklüğü olmak üzere çeşitli PAH parametrelerinin daha kötü olduğu gösterildi. Ayrıca Xanthouli, PVR üst sınırının 3 yerine 2 olmasının daha uygun olacağını önerdi. Bu bölgede yer alan hastaların takiplerinde oPAB değerlerinde olan değişiklikleri inceleyen çalışmalar yapıldı. Coghlan ve ark.’nın^[18] çalışmasında 3 yıllık takip sonunda hastaların %33’ünde oPAB’nin 25 mmHg’yi aştığı bulundu. Bu çalışmada oPAB <21 mm Hg olanların %25’inde 3 yıllık takip sonunda PAH gelişmesi

dikkat çekicidir. Bir diğer nokta da oPAB'yi 21-24 mm Hg olan hastalarda, süreç içerisinde PAH (grup 1) yerine kalp (grup 2) veya akciğer hastalığı (grup 3) ile ilişkili PH gelişme olasılığının olmasıdır. Bu olasılık, bu sınırlarda yer alan hastaların tanı ve tedavisi konusunu daha da karmaşık hale getirir.

SSk ve PH Tipleri

SSk'de, hastalığın sistemik doğasından dolayı başta PAH (grup 1) olmak üzere PH'nin tüm tipleri (grup 1-4) görülebilir (Tablo 3). PAH, aynı hastada başka tip PH ile birlikte de olabilir. Her tipin tedavi yaklaşımı farklı

olduğu için SSk hastasında tespit edilen PH'nin hangi tipte olduğunu kesin bulmaya çalışmak gerekir. Fakat baskın PH tipinin tanımlanması her zaman kolay değildir.^[19]

PAH (grup 1), SSk'de görülen PH'nin yaklaşık %60'ını oluşturur.

Sol kalp hastalığı ile ilişkili PH (grup 2), SSk'de görülen PH'nin yaklaşık %21'ini oluşturur. Primer miyokard fibrozu, aritmiye neden olan iletim sistemi fibrozu, mikrovasküler ve aterosklerotik koroner damar hastalığı ve hipertansif krizi içeren kardiyak fonksiyon bozuklukları SSk hastalarının %40'ında görülebilir.^[20,21] Miyokard fibrozu,

Tablo 2. Bağ dokusu hastalıklarında görülen pulmoner hipertansiyon tiplerinin sıklığı^[12]

Grup	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Tip	PAH	Sol kalp hastalıklarına bağlı PH	Akciğer hastalıkları ve/veya hipoksiye bağlı PH	Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH	Belirsiz ve/veya multifaktöriyel mekanizmalara bağlı PH
Patoloji	Pulmoner arteriollerini etkileyen vaskülopati (<200 µm)	Artmış sol atrium basıncı (ikincil pulmoner venöz ve arteriyel değişikliklerle birlikte olabilir)	Alveolar yıkım veya hipoksik vazokonstriksiyon (sekonder vaskülopatiyle birlikte olabilir)	Genellikle intralüminal olan vasküler oklüzyon	Katkıda bulunan birden çok patolojiler
Tipik	SSk, SLE	RA, SSK	Sarkoidoz, DM/PM, SSK	AFAS, SLE	Sarkoidoz
Belirsiz sıklık	MBDH, sarkoidoz, DM/PM, Sjögren sendromu	DM/PM, EGPA		Behçet hastalığı	SSk
Nadir	RA			SSk	

AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu, DM: Dermatomiyoit, EGPA: Eozinofilik granülomatoz polianjrit, MBDH: Mikst bağ dokusu hastalığı, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, PH: Pulmoner hipertansiyon, PM: Polimiyoit, RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik Lupus eritematoz, SSK: Sistemik skleroz

Tablo 3. Sistemik sklerozda pulmoner hipertansiyon tiplerinin özeti^[4]

PH tipi	SSk'de prevalansı	Ayrt edici klinik özellik	RHC bulguları	Tedavi
PAH (Tip 1)	SSk-PH'nin %60'ı Sınırlı SSk'de daha sık	oPAB >35 mm Hg HRCT: Belirgin parankimal değişiklik yok EKO: Sol kalp hastalığı bulgusu yok/minimum	Prekapiller: oPAB >20 mm Hg PAKB ≤15 mm Hg PVR ≥3 WU	PAH spesifik ilaçlar Akciğer nakli
PVOH (Tip 1)	Nadir (muhtemelen olduğundan az tanı alıyor)	SFT: DLCO <%50 HRCT: Septal çizgiler, sentrilobüler buzlu cam opasiteleri ve lenf nodu büyümesi	PAH ile aynı	Diüretikler PAH spesifik ilaçların dikkatli kullanımı Akciğer nakli
Sol kalp hastalığına bağlı PH (Tip 2)	SSk-PH'nin %21'i	Öykü: İleri yaş, obezite, hipertansiyon, diyabet, atriyal fibrilasyon öyküsü EKG: Sol dal bloğu veya sol ventriküler hipertrofi EKO: Sol atriyal dilatasyon veya sol kalp kapak yetmezliği/darlığı	Postkapiller: oPAB >20 mm Hg PAKB >15 mm Hg PVR <3 WU (izole) veya ≥3 WU (kombine)	Diüretikler Sol kalp hastalığı tedavisi
Akciğer hastalığına bağlı PH (Tip 3)	SSk-PH'nin %19'u Yaygın SSk'de daha sık	SFT: FVC <%70 ve/veya HRCT: Parankimal değişiklikler (>%20)	PAH ile aynı fakat genellikle oPAB <35 mm Hg	İmmüno-supresif tedavi Nintedanib Akciğer nakli
KTEPH (Tip 4)	Bilinmiyor	VTE öyküsü V/Q sintigrafisi: Tarama modalitesi. Bir veya daha fazla büyük segmentte uyumsuz perfüzyon defekti Pulmoner anjiyografi: tanıyı doğrulamak için gerekli. Bulgular: Lümen içi ağlar/bantlar, ani damar daralması, vasküler duvarın kalınlaşmasını taklit eden organize trombus ile tam ve kısmi vasküler tıkanma	PAH ile aynı	Antikoagülan Tromboendarterektomi Riosigat Balon anjiyoplasti

DLCO: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi, EKG: Elektrokardiyografi, EKO: Ekokardiyografi, FVC: Zorlu vital kapasite, HRCT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, KTEPH: Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, PAKB: Pulmoner arter kama basıncı, PH: Pulmoner hipertansiyon, PVOH: Pulmoner venooklüziv hastalık, PVR: Pulmoner vasküler rezistans, RHC: Sağ kalp kateterizasyonu, SFT: Solunum fonksiyon testi, SSK: Sistemik skleroz, VIQ: Ventilasyon/perfüzyon, VTE: Venöz tromboemboli, WU: Wood ünitesi

diyastolik (ejeksiyon fraksiyonu korunmuştur ve SSK hastalarının %18'inde bildirilmiştir) veya daha az sıklıkta sistolik (ejeksiyon fraksiyonu azalmıştır ve SSK hastalarının %2'sinde bildirilmiştir) kalp yetmezliği ile sonuçlanır.^[20]

Akciğer hastalıklarına bağlı PH (grup 3), SSK'de görülen PH'nin yaklaşık %19'unu oluşturur. SSK'de İAH sıktır. Görüntülemelerde %90'a varan oranlarda interstisyel değişiklikler görülür ve hastaların yaklaşık %10'unda kronik solunum yetmezliği gelişir. Klinik olarak anlamlı SSK ilişkili İAH (SSK-İAH) olan hastaların yaklaşık %31'inde PH görülür ve bu hastalarda mortalite, PH'si olmayan SSK-İAH hastalarına göre daha yüksektir.^[6] SSK-İAH, anti Scl-70 (anti-topoizomeraz) antikoru pozitif yaygın tip SSK hastalarında daha sık görülmekle birlikte tüm tiplerde görülebilir.^[22] Anti Scl-70 antikor varlığı PAH'ye karşı bir şekilde koruyucu görünse de bu hastalarda grup 3 PH gelişebilir. İAH, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (*High-resolution computed tomography* - HRCT) ve solunum fonksiyon testi (SFT) bulgularına göre sınırlı veya yaygın olarak sınıflandırılabilir. Yaygın İAH olan (HRCT'de >%20 fibroz veya HRCT'de <%20 fibroz ve zorlu vital kapasite (*forced vital capacity* - FVC) <%70) hastalardaki PH, grup 3 olarak sınıflandırılabilir.^[19] Her ne kadar grup 3'teki PH, akciğer hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olsa da oPAB görüntülemesindeki fibroz yaygınlığı veya FVC ile korele görünmemektedir.^[6] SSK-İAH hastalarında DLCO <%40 veya DLCO'da FVC ile orantısız bir azalma (FVC/DLCO oranı >1,6) olduğunda pulmoner damar hastalığı düşünülmelidir.^[23] Grup 3'te oPAB tipik olarak orta düzeyde (<35 mm Hg) artmıştır. Benzer şekilde, DLCO'da orantısız azalma veya oPAB >35 mmHg olduğunda eşlik eden PAH olasılığı akla gelmelidir.

Grup 1'de kabul edilen pulmoner venöz oklüzif hastalık (PVOH), SSK'de olduğundan daha az tanı almaktadır ve varlığı kötü prognoza işaret eder. Histopatolojik olarak pulmoner venüllerin fibrotik tıkanması ile karakterizedir. RHC'de PAH'den ayırt edilemez.^[4]

SSK'de kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon (KTEPH) (grup 4) sıklığı bilinmemektedir. SSK hastalarında, özellikle antifosfolipid antikolar pozitifse 3 kat artmış pulmoner tromboembolik hastalık riski vardır.^[24] Ayrıca SSK hastalarında yüksek von Willebrand faktör düzeyleri tespit edilmiştir.^[25] KTEPH tanısı almış olguların yaklaşık %25'inde daha önce bilinen pulmoner emboli öyküsü yoktur. Bu nedenle, yeni PH tanısı alan hastalar, olası KTEPH açısından ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ile taranmalıdır. Anormal V/Q sintigrafisi varlığında tanıyı kesinleştirmek için pulmoner anjiyografi yapılmalıdır.^[26]

Patogenez

SSK-PAH'de, İPAH'de olduğu gibi pulmoner arteriyel damarlarda gelişen endotel fonksiyon bozukluğu anahtar

rol oynar. Vazokonstriktörler ve proliferatif medyatörler (endotelin-1 gibi) ile vazodilatörler (nitrik oksid ve prostasiklin gibi) arasındaki denge bozulmuştur. Sonuçta ortaya çıkan endotel hasarı ve lümen içi mikrotromboz, damar tonusunda artışa, arteriyel yeniden şekillenmeye ve PVR'de artışa neden olur. PVR'de progresif artış, sağ ventrikül fonksiyonlarını etkiler ve sağ ventrikül yetmezliğine ve ölüme neden olur. SSK-PAH patogenezinde güncel bilgilerimize göre, SLE ve MBDH'de olduğu gibi enflamasyon ve otoimmünite söz konusu değildir; endotelin-1 yolağı, nitrik oksid yolağı ve prostasiklin yolağı olmak üzere 3 ana yolak patogenezin sorumludur.^[27]

Klinik

PH hastaları, klinik olarak asemptomatik olabilir veya ağır sağ kalp yetmezliği semptomları ile başvurabilir. Tipik semptomlar efor dispnesi ve halsizlik, daha az sıklıkta göğüs ağrısı ve senkoptur. PAH'nin erken döneminde fizik bakı normal olabilir. Hastalık ilerledikçe triküspit regurjitasyona bağlı sistolik üfürüm, S2 pulmoner bileşeninde sertleşme, sağ ventriküler S3, juguler venöz basıncında artış ve diğer sağ kalp yetmezliği belirtileri görülebilir.^[27]

Tanı ve Tarama

SSK hastalarına 2 olası senaryoda PH tanısı konulabilir; PH düşündürülen şikayet ve bulguları olan hastayı değerlendirirken veya PH açısından tarama yaparken. PH düşündürülen başlangıç şikayetleri non-spesifik ve olguların yaklaşık beşte biri başlangıçta asemptomatik olduğu için, klinik bulguları beklemek, hastanın sıklıkla 2 yıldan fazla gecikmeyle, dolayısıyla geç evrede PH tanısı almasına neden olur.^[13] Bu gecikme, beraberinde tedavi gecikmesine neden olur ve prognozu olumsuz etkiler. İster klinik nedeniyle isterse tarama için olsun iki durumda da hastaya tanı için yapılması gereken tetkikler aynıdır. O nedenle bu tetkikler tek başlık altında anlatılmıştır.

PH şüphesi olan bir hastanın tanısal değerlendirmesi yapılırken şu noktalara dikkat etmek gerekir; 1) Kesin PH tanısı RHC ile konulmalıdır; 2) PH'ye katkıda bulunan ana mekanizmalar belirlenmeli ve hangi klinik sınıflandırmaya girdiği tespit edilmelidir (PAH tanısı, diğer PH nedenleri dışlandıktan sonra konulur; aynı hastada iki farklı mekanizma söz konusu olabilir); 3) Fonksiyonel ve hemodinamik bozukluğun derecesine dayanarak hastalığın ciddiyeti değerlendirilmelidir.^[28]

PH tanısını koymak için altın standart RHC'dir. RHC sırasında PH tanısı koyduran tüm parametrelere (oPAB, PAKB, PVR) ulaşılabilir. Ayrıca RHC sırasında yapılan vazoreaktivite testi, ağırlıklı olarak İPAH hastaları için kalsiyum kanal blokerlerinden (KKB) fayda görebilecek

kişileri belirlemek için yapılır. Fakat SSk-PAH'de hastaların sadece %2'sinde vazoreaktivite testi pozitifdir ve bu etki de geçicidir. Bu nedenle bu hastalarda vazoreaktivite testi yapmaya gerek yoktur.^[29]

RHC invaziv bir işlem olduğu için kimlere bu tetkikin yapılacağı diğer tetkiklerle belirlenir. Bunun için başta ekokardiyografi (transtorasik) olmak üzere elektrokardiyografi (EKG), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR) SFT, DLCO, HRCT, *N-Terminal Pro-Beyin Natriüretik Peptid* (NT-proBNP) ve 6DYT kullanılır.

En iyi tarama yöntemi olan ekokardiyografi ile PH değerlendirilirken triküspit hızı üzerinden sistolik PAB tahmin edilir; 2,7 m/s'yi aştığında tahmini sistolik PAB 35-40 mm Hg ve üzerindedir. Fakat ekokardiyografide elde edilen PAB'de yalancı yüksek veya düşük sonuçlar siktir. Sistolik PAB yanında ekokardiyografi ile sağ ve sol taraf morfoloji ve fonksiyonu değerlendirilir, kapak anormallikleri tespit edilir ve sağ ventrikül basınçları tahmin edilir.^[23] RHC kararı için sadece elde edilen sistolik PAB değeri kullanılmamalı, PH düşündürecek diğer ekokardiyografi bulguları (RVs >40 mm Hg ve/veya sağ ventrikül disfonksiyonu varlığı) aranmalıdır.^[30]

Artmış pulmoner basınç, sağ ventrikül hipertrofisi ve sağ atrium büyümesine neden olabilir. Bu değişikliklere bağlı olarak EKG'de sağ aks sapması, sağ ventrikül yüklenme paterni ve P pulmonale bulguları görülebilir. PH'nin EKG bulguları spesifik ya da sensitif değildir ve bunların olmaması PH varlığını dışlatmaz.^[31]

KMR, SSk hastalarında enflamatuvar, mikrovasküler ve fibrotik mekanizmalar dahil olmak üzere kardiyak tutulumun temelleri hakkında bilgi sağlayabilir.^[32] Ayrıca, KMR, sağ ventrikül fonksiyonunun daha kapsamlı değerlendirmesini sağlar.^[33]

Tüm SSk hastalarına spirometri, akciğer hacimleri ve DLCO'dan oluşan SFT yapılmalıdır. Anlamli akciğer hacim anormallikleri olmaksızın DLCO'nun <%60 olması veya bir yılda DLCO'da >%20 düşme olması veya FVC/DLCO oranının >1,6 olması PH'yi düşündürür.^[23]

HRCT, PH şüphesi/tanısı olduğunda PH nedeni olabilecek İAH ve/veya PVOH varlığını araştırmak için kullanılır. HRCT'de, ileri PAH'de genişlemiş pulmoner arter ve sağ ventrikül izlenebilir.^[34]

NT-proBNP, duvar stresine yanıt olarak kalp hücreleri tarafından salınır. PAH hastalarında hemodinamik parametreler ve Dünya Sağlık Örgütü Fonksiyonel Sınıflandırması (*World Health Organization - WHO FS*) ile kuvvetli korelasyon gösterir. Artmış NT-proBNP %90

duyarlılık ve özgüllükte SSk-PAH varlığını gösterir ve normalin 2 katından fazla artış PAH'yi düşündürür.^[35]

6DYT, kardiyopulmoner egzersiz testi ile ölçülen maksimum egzersiz kapasitesi ile korele olan non-invaziv bir submaksimal fonksiyonel testtir.^[36] Fakat 6DYT, SSk hastalarında İPAH hastalarına göre eklem ağrısı, deri kontraktürleri ve kas güçsüzlüğü gibi non-kardiyopulmoner egzersiz kısıtlılıkları nedeniyle daha az güvenilirdir. Kalp hızı toparlanması (*heart rate recovery*) da (6DYT bitimindeki kalp hızı ile 1 dakikalık dinlenme sonrası kalp hızı arasındaki fark) SSk dahil BDH-PAH'de klinik kötüleşmeyi tahmin ettirebilir.^[37] Yakın zamanda 6DYT sırasında elde edilen yürünen mesafe, oksijenasyon derecesi ve Borg dispne indeksi özelliklerinin kombinasyonunun, daha ileri kardiyopulmoner değerlendirmeye ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesinde yararlı olduğu bulunmuştur.^[38]

PH sebebini tam olarak belirlenmesi için şu tetkikler yapılmalıdır; kalbin görüntülenmesi (ekokardiyografi veya KMR), SFT (DLCO dahil), akciğer perfüzyonu görüntülenmesi (en azından V/Q sintigrafisi), basınç yükselmesinin şekli ve şiddeti ve akışla ilişkisinin değerlendirilmesi (termodilüsyon, direkt Fick veya KMR ile belirlenen akışla kardiyak kateterizasyon), akciğer parankiminin görüntülenmesi (HRCT), portal hipertansiyon varlığının değerlendirmesi (abdominal ultrasonografi) ve insan immün yetmezlik virüsü, karaciğer hastalığı, otoantikolar için serolojik analiz ve bazen daha ayrıntılı analiz (örneğin; Şistozomiyaz için).^[12]

Tarama Algoritmaları

SSk hastasında morbidite ve mortalitesi yüksek olan PAH'ye erken tanı koymak önemlidir. Yapılan çalışmalarda tarama ile erken tanı konulan ve tedavi edilen hastaların, takibi sırasında klinik şüphe üzerine araştırılarak tanı konulan hastalara göre fonksiyonel kapasite açısından daha erken evrede tespit edildiği ve daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.^[5] Bu nedenle tüm SSk hastaları, tanı anında ve daha sonra yıllık olarak PAH açısından taranmalıdır.^[39] Ayrıca takip sırasında efor dispnesi ve sağ kalp yetmezliği bulguları gibi PAH düşündürecek şikayet ve bulgular olduğunda PAH varlığı araştırılmalıdır. SSk dışında diğer BDH'lerinde PAH taraması yapılmasının gerekçesi olabilecek yeterli veri henüz yoktur. SLE hastalarında yapılan bir çalışma halen devam etmektedir.^[40]

Tarama için önerilen çeşitli algoritmalar vardır; Avrupa kalp ve göğüs hastalıkları derneklerinin (The European Society of Cardiology/European Respiratory Society) önerdiği algoritma,^[41] Avustralya Skleroderma Grubu'nun (*Australian Scleroderma Interest Group - ASIG*) önerdiği algoritma^[42] ve DETECT algoritması.^[15]

Avrupa kalp ve göğüs hastalıkları derneklerinin algoritmasında yıllık ekokardiyografi önerilir. Yüksek triküspit yetersizliği jet hızı veya anormal sağ ventrikül morfolojisi ve işlevi gibi PH'yi düşündüren özellikler tespit edilirse RHC önerilir.

ASIG algoritmasında taramada NT-proBNP ve SFT kullanılması önerilir. Artmış NT-proBNP ve/veya artmış FVC/DLCO oranı RHC için endikasyondur.

DETECT algoritmasının hastalık süresi 3 yılın üzerinde ve DLCO <%60 olan hastalarda kullanılması önerilir. Bu algorithmada 2 basamak vardır. Birinci basamakta klinik, fizyolojik ve laboratuvar verileri birleştirilerek kime ekokardiyografi yapılması gerektiğine, ikinci basamakta ise yapılan ekokardiyografi bulgularına göre kime RHC yapılması gerektiğine karar verilir.

Bu üç tarama algoritmalarının duyarlılıkları, özgüllükleri, pozitif ve negatif tahmin değerleri benzerdir.^[4]

Son yıllarda bunlar gibi algoritmalar sayesinde olguların daha erken tanı aldığını gösteren veriler olmasına rağmen hala tanıda gecikme söz konusudur. Hatta Hachulla ve ark.'na^[43] göre gerek ilk semptomla, gerekse EKO'da şüpheyle tanı arasında geçen sürede anlamlı bir iyileşme yoktur.

oPAB yüksekliği özellikle belli bir düzeye kadar geri dönüşümlü olabilir. Volkov ve ark.'nın^[44] yaptıkları çalışmada bu sınır değer 29 mm Hg olarak bulunmuştur. Bu nedenle PAH ne kadar erken tespit edilirse tedaviye yanıt ve geri dönme şansı o kadar yüksek olacaktır.

Pulmoner Hipertansiyon Tipleri Açısından Ayırıcı Tanı

Her grubun patofizyolojik mekanizmaları ve dolayısıyla tedavi yaklaşımları farklı olduğu için SSk hastasında tespit edilen PH'nin hangi gruba girdiğini kesin bulmaya çalışmak gerekir.^[4] Son dünya sempozyumunda, ciddi kapak hastalığı ve kötü sistolik fonksiyon varlığı gibi postkapiller PH (grup 2) olasılığı yüksek olduğunda, triküspid hız veya sistolik PAB çok yüksek olsa bile RHC gibi invaziv araştırmaya gerek olmadığı önerilmiştir. Hasta grup 1'de olsa bile hafif düzeyde kardiyak fonksiyon bozukluğunun eşlik edebileceği akılda tutulmalıdır. SSk hastalarında İAH sıkıtır ve prognozu kötü etkiler. Tedavisi farklı olduğu için İAH varlığında PH'nin grup 1 veya grup 3 olduğunu ayırt etmeye çalışmak oldukça önemlidir. Ancak HRCT'deki fibroz yaygınlığını ve FVC'deki azalmayı kullanarak yapılan çeşitli değerlendirmeler olsa da bu ayırım için kullanılacak herkes tarafından kabul görmüş kesin kriterler henüz yoktur.^[12] PH'nin en tedavi edilebilir formu olduğu için KTEPH, tüm PH olgularında uygun görüntüleme yöntemleriyle (V/Q sintigrafisi, pulmoner anjiyografi) dışlanmalıdır.^[45] PVOH'de PAH spesifik tedavi başladıktan sonra non-kardiyojenik

pulmoner ödem riski yüksektir; SSk-PAH hastasında spesifik tedavi sonrası kötüleşme oluyorsa PVOH akla gelmelidir. Yine DLCO <%50, şiddetli hipoksemi ve HRCT'de septal çizgiler, sentrilobüler buzlu cam opasiteleri ve lenf nodu büyümesi olduğunda PVOH'den şüphelenilmelidir.^[27]

Tedavi

Bu derlemede PAH tedavisi ayrıntılı anlatılmıştır. Diğer PH tiplerinin tedavisinden ana hatlarıyla bahsedilmiştir.

PH tanı ve tedavisi, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde çok disiplinli bir ekip tarafından yapılmalıdır. Bu ekipte romatolog, kardiyolog, göğüs hastalıkları uzmanı ve radyolog olmalıdır. Bu, hastadaki PH nedeninin kesin belirlenmesi ve ona göre tedavinin planlanması için önemlidir. Bu ekip, tedavi kararlarını verirken her hastayı ayrı değerlendirmeli ve hastaya özel tedavi planlaması yapılmalıdır.^[41]

SSk henüz tedavi edilebilen bir hastalık değildir. Bu nedenle SSk-PAH tedavisi, PAH progresyonunun kontrol altına alınmasına yöneliktir.^[46] PAH tedavisi, genel ve destekleyici tedaviler ve PAH spesifik tedaviler olarak 2 ana gruba ayrılır. Tüm hastalara genel ve destekleyici tedavi önerilmelidir. PAH spesifik tedavi genel olarak WHO FS 2, 3 veya 4'e giren hastalarda kullanılmaktadır. RHC ile tanı konulmadan PAH spesifik tedavi başlanmamalıdır. PAH'nin hemodinamik tanımlanmasında yapılan değişiklik sonucu yeni PH sınırlarına (21-24 mm Hg) giren hastaların tedavi edilmesi, bu konuda henüz yeterli veri olmadığı için önerilmemektedir. Fakat bu hastaların yakın izlenmesinin önemi vurgulanmaktadır.^[16]

Genel ve Destekleyici Tedaviler

Oral Antikoagülan

Oral antikoagülan ilaçların İPAH'de kullanımı ile ilgili çelişkili bilgiler vardır. Bugün için gastrik antral vasküler ektaziye ve barsaklardaki arteriyel vasküler malformasyonlara ikincil kanama riskinde artışa neden olmalarından dolayı oral antikoagülan ilaçların SSk-PAH'de kullanımı önerilmemektedir.^[47]

İmmünosüpresif Tedavi

SLE ve MBDH gibi SSk dışı BDH'lerinde glukokortikoid ve siklofosamid gibi immünosüpresif ilaçlar PAH'de daha iyi klinik sonuç ve sağkalım ile ilişkililikten^[27], SSk-PAH bu ilaçlara yanıtsızdır.^[48]

Destek Tedavisi

Uzmanlar, sıvı yüklenmesine yönelik diüretik kullanımını, atriyal aritmi ve sağ kalp yetmezliğine yönelik digoksin

kullanımını önermektedirler. Uzun dönem oksijen tedavisi, arteriyel kan oksijen basıncı 60 mm Hg'nin üzerinde veya oksijen saturasyonu %90'ın üzerinde olacak şekilde önerilir.^[41]

Hastaların ağır fiziksel aktivitelerden kaçınmaları önerilmektedir. Diğer taraftan egzersiz eğitiminin SSk dahil BDH-PAH hastalarında çalışma kapasitesini, yaşam kalitesini ve muhtemelen sağkalımı iyileştirdiği bulunmuştur.^[49]

Hastalar influenza ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılanmalıdır.^[41]

Gebelik

SSk-PAH'de gebelikte mortalite oranı %50 gibi çok yüksektir.^[50] Ayrıca riosigat ve ERA gibi bazı PAH-spesifik ilaçların teratojenik etkileri vardır. Bir hasta gebe kaldığında gebeliği sonlandırma tartışılmalıdır. Gebeliğe devam etmeye karar veren hastaların takibi, bu yüksek riskli gebeliğin yönetiminde tecrübeli uzman bir merkez tarafından yakından yapılmalı ve PAH tedavileri optimize edilmelidir.^[41]

Operasyon

Mutlak gerekli değilse orta ve yüksek riskli operasyonlardan kaçınılmalıdır. Gerekli olduğunda bunlar ilgili merkezdeki PH ekibi ile planlanmalıdır. Sağ ventrikül fonksiyonu pre ve perioperatif dönemde optimize edilmeli, mümkünse spinal anestezi kullanılmalı ve merkezi venöz basınç invaziv olarak izlenmelidir. Hasta operasyon sonrası erken mobilize edilmeli, başta enfeksiyon olmak üzere gelişen herhangi bir komplikasyon erken ve agresif olarak tedavi edilmelidir. Genel olarak oPAB <35 mm Hg ve kardiyak indeks >2,5 L/dak/m² ise hastaya majör cerrahi işlem uygulanabilir. Operasyonlarla ilgili bu kısıtlamalar kronik tromboembolik hastalık için tromboendarterektomi ve PAH için akciğer transplantasyonu gibi durumlarda geçerli değildir. Diğer bir önemli istisna kalp kapak hastalığı ile ilişkili PH'dir; burada stenozun veya yetersizliğin neden olduğu hemodinamik stresin iyileştirilmesi için operasyon riskleri göze alınır.^[12]

Kalsiyum Kanal Blokeri

KKB'leri, İPAH'de oldukça sınırlı etkiye sahiptir. Fakat SSk-PAH'de etkileri neredeyse hiç yoktur (%2) ve bu etki çoğu zaman geçicidir. Ayrıca sağ kalp yetmezliğini kötüleştirebilirler. Bu nedenlerle SSk-PAH tedavisinde önerilmezler. KKB, SSk'de Raynaud fenomeni tedavisi için kullanılır.^[4]

PAH Spesifik İlaçlar

PAH'yi hedef alan tedavi için son 20 yılda pek çok ilaç geliştirilmiştir. 1995 yılında epoprostenolle başlayan süreç

sonucunda bugün 10 ilaç kullanıma sunulmuştur. Bu ilaçların çoğu ülkemizde mevcuttur.

Etki ettikleri yollara göre 3 ana grup PAH spesifik ilaç vardır; nitrik oksit yolağı, endotelin-1 yolağı ve prostasiklin yolağı üzerinden etkili olanlar.

Nitrik Oksit Yolağı Üzerine Etkili Olanlar: Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri ve Guanilat Siklaz Stimülatörü

Sağlıklı bireylerde, endotel kaynaklı nitrik oksit, düz kas gevşemesine aracılık eden siklik guanozin monofosfat (*cyclic guanosine monophosphate* - cGMP) üretimini artıran çözünür guanilat siklazı (*soluble guanylyl cyclase* - sGC) aktive eder. cGMP, fosfodiesteraz tip 5 (*Phosphodiesterase-5*, PDE-5) tarafından yıkılır. PDE-5 inhibitörleri (sildenafil ve tadalafil), bu enzimin seçici ve güçlü inhibitörleri olarak hareket ederek cGMP seviyelerini yükseltir.^[51] Farklı olarak riosigat, sGC'yi uyarır.^[52]

Fosfodiesteraz-5 İnhibitörleri

Sildenafil ve tadalafil SSk-PAH tedavisinde kullanılan PDE-5 inhibitörleridir. Sildenafilin etkinliği SUPER-1 ve SUPER-2 çalışmalarında gösterilmiştir.^[53] Bu çalışmalarda SSk dahil olmak üzere BDH-PAH hastalarında 6DYT mesafesinde, kardiyak hemodinamiklerde ve WHO FS'da iyileşme görülmüştür.

Tadalafilin etkinliği ise PHIRST-1 ve PHIRST-2 çalışmalarında gösterilmiştir.^[54] Bu çalışmalarda BDH-PAH hastalarının 6DYT mesafesinde ve yaşam kalitesinde iyileşme ve klinik kötüleşmesinde azalma görülmüştür.

Guanilat Siklaz Stimülatörü

Riosigat PATENT-1 ve PATENT-2 çalışmalarında değerlendirilmiş ve SSk dahil BDH-PAH hastalarında etkinliği gösterilmiştir.^[55] Bu hastalarda 6DYT mesafesi, pulmoner hemodinamikler (PVR ve kardiyak indeks gibi) ve WHO FS'de iyileşme görülmüştür.

Literatürde PDE-5 inhibitörlerine yanıtızlık olduğunda riosiguata yanıt olabileceğini gösteren veriler mevcuttur.^[56] Ayrıca riosigatın KTEPH'de de faydalı olduğu gösterilmiştir.^[57]

Endotelin-1 Yolağı Üzerine Etkili Olanlar: Endotelin Reseptör Antagonistleri

Endotelin-1, akciğer damar sisteminde endotelin reseptörlerine bağlanarak vazokonstriksiyona neden olur.^[58] Bosentan, ambrisentan ve masitentan SSk-PAH tedavisinde kullanılan endotelin reseptör antagonistleridir.

Bosentanın etkinliği BREATHE-1 çalışmasında gösterilmiştir.^[59] Bu çalışmada bosentan 6DYT mesafesinde kötüleşmeyi, İPAH hastalarındaki kadar olmasa da, önlemiştir.

ARIES-1 ve ARIES-2 çalışmalarında ise ambrisentanın etkinliği gösterilmiştir.^[60] Bu çalışmalarda ambrisentan 6DYT mesafesini iyileştirmiş ve klinik kötüleşmeyi yavaşlatmıştır.

Masitentanın etkinliği SERAPHIN çalışmasında gösterilmiştir.^[61] Bu çalışmada masitentan morbidite ve mortaliteyi azaltmıştır.

Prostasiklin Yolağı Üzerine Etkili Olanlar: Prostasiklin Analogları ve Prostasiklin Reseptör Agonisti

Prostasiklin Analogları

Prostasiklin, endotel hücreleri tarafından üretilir ve pulmoner arterde güçlü vazodilatasyona neden olur. PAH hastalarında prostasiklin yolağında bozukluk olduğu gösterilmiştir.^[62] Epoprostenol, treprostiniil ve iloprost SSk-PAH tedavisi için onaylanmış ilaçlardır. Epoprostenol kısa yarılanma ömrü nedeniyle intravenöz olarak kullanılır. SSk-PAH hastalarında egzersiz kapasitesini ve kardiyopulmoner hemodinamikleri (oPAB ve PVR'de azalma ve WHO FS'de düzelme) iyileştirdiği gösterilmiştir.^[63] Treprostiniil intravenöz, deri altı, oral veya inhalasyonla uygulanabilir. İloprost ise inhalasyonla veya intavenöz verilebilir. Epoprostenolle görülen olumlu etkiler treprostiniil ve iloprost ile de gösterilmiştir.^[64,65]

Prostasiklin Reseptör Agonisti

Oral selektif IP-reseptör agonisti olan seleksipag GRIPHON çalışmasında değerlendirilmiştir.^[66] SSk hastalarında da PAH ile ilişkili ölüm veya komplikasyon riskini azalttığı gösterilmiştir.

PAH Spesifik İlaç Seçimi ve Kombinasyon Tedavisi

PAH spesifik ilaçlar WHO FS 2, 3, ve 4'te kullanılır. WHO FS 4'te ilk tercih edilen ilaç epoprostenoldür. Ayrıca SSk hastasında yaygın İAH'ye sekonder PH söz konusu olduğunda riosiguat kullanılmamalıdır.^[41]

PAH spesifik ilaçlar tek başlarına veya kombine kullanılabilir. Kombine tedavi, baştan veya eklenerek yapılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda her iki şekilde de kombine tedavinin, etki açısından monoterapiye karşı daha üstün olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Monoterapiye yanıt olmadığında genelde tercih edilen, başka ilaca geçmek yerine başka grup ilaçlarla kombinasyon yapmaktır. Yine son yıllarda yapılan çalışmalarda baştan kombine tedavinin,

eklenerek kombine tedaviye göre daha üstün olduğuna dair veriler vardır. Örneğin; ATPAHSS-O ve AMBITION çalışmalarında baştan uygulanan ambrisentan ve tadalafil kombinasyon tedavisinin, bu ilaçların her birinin tek başına kullanılmasına göre kardiyak hemodinamiklerde (PVR, atım hacmi, NT-proBNP) ve 6DYT mesafesinde iyileşme ve klinik kötüleşme riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir.^[67,68] SERAPHIN ve GRIPHON çalışmalarında ise alınan monoterapiye sırasıyla masitentan ve seleksipag ilave edilmesinin morbidite ve mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir.^[69,70]

PAH spesifik ilaçlar farklı gruplardan olmak kaydıyla ikili ve hatta üçlü olarak kombine edilebilir. Aynı grupta yer alan ilaçların kombine edilmesi ciddi yan etkilere yol açabilir. Örneğin PATENT PLUS çalışmasında nitrik oksit yolağı üzerinden etkili ilaçlar olan PDE-5 inhibitörü ve riosiguatın kombine edilmesi baş ağrısı, hipotansiyon, baş dönmesi, bulantı ve hatta ölüm gibi yan etkilere neden olmuştur.^[71]

Risk Değerlendirmesi ve Tedavi

SSk-PAH tanısı RHC ile kesinleştikten sonra tedaviyi planlarken hangi hastada prognozun kötü ve ölüm riskinin yüksek olduğunu öngörmeye çalışmak gerekir. Bunun için geliştirilmiş çeşitli risk değerlendirme ölçekleri vardır. Bu ölçeklerde, objektif ve sübjektif çeşitli değişkenler (demografik özellikler, FS, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri, hemodinamik özellikler ve hastaneye yatış gibi) yer alır ve genel bir risk profili oluşturulmaya çalışılır. Bu ölçeklerdeki amaç, oluşturulan bu genel risk profiline bakarak düşük riskli hastaları (yıllık ölüm oranı <%5) yüksek riskli hastalardan (yıllık ölüm oranı >%10) ayırt etmektir. Altıncı Dünya Sempozyumu'nda da PH'de, multiparametrik risk sınıflandırma yaklaşımına dayalı bir tedavi stratejisi önerilmiştir.^[72] Bu stratejide dolayısıyla tedavide ana hedef düşük riskli hasta grubunda kalmak veya bu gruba ulaşmaktır. Pek çok risk sınıflandırma stratejisi kullanılmış olsa da en sık kullanılan REVEAL 2.0^[73] ve *French Pulmonary Hypertension Network'tür* (FPHN).^[74] FPHN risk değerlendirmesi, düşük risk kriterlerinin sayısını (WHO FS I veya II, 6DYT mesafesi > 440 m, RA basıncı <8 mm Hg ve kardiyak indeks $\geq 2,5$ L/dak/m²) değerlendirir. REVEAL 2,0 risk skoru daha fazla sayıda değişken içerir, ancak FPHN'den daha fazla risk ayırımı sağlar.

Düşük-orta riskli hastalara genellikle kombinasyon tedavisi başlanır. İlaç seçimi genellikle WHO FS, eşlik eden hastalıklar, yan etkiler, uygulama yolu, hekim ve hastanın tercihi gibi çeşitli faktörler göz önünde bulundurularak yapılır. Yüksek riskli hastalara biri parenteral prostasiklin analogu olmak üzere kombinasyon tedavisi başlanmalıdır. Hastalar, tedavi yanıtını değerlendirmek için genellikle

tedaviye başladıktan sonraki 1-3 ay içinde ve ardından hastalığın seyrine göre her 3-6 ayda bir takip edilir. Takip sırasında yapılması önerilen testler klinik değerlendirme (WHO FS), 6DVT, NT-proBNP ve ekokardiyogramdır. RHC, tedavinin başlangıcından veya değişikliğinden 3-6 ay sonra ve daha sonra yılda bir kez yapılmalıdır.^[4] Düşük risk statüsüne 3-6 ay içinde ulaşamayan hastalarda tedavi yükseltilmelidir. Bir çalışmada hastaların sadece %22'sinin takipte düşük risk statüsüne ulaştığı gösterilmiştir.^[75] Üçlü kombinasyon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda akciğer nakli düşünülmelidir.^[4]

Dirençli Hastalık

Mevcut PAH tedavisine rağmen, SSk-PAH hastalarının önemli bir kısmında hastalık ilerlemektedir. Atriyal septostomi, maksimal tıbbi tedaviye rağmen kötüleşmeye devam eden SSk-PAH hastaları için palyatif bir önlem olarak araştırılmış ve selektif olgularda egzersiz kapasitesini ve muhtemelen sağkalımı iyileştirdiği bulunmuştur.^[76]

PAH tedavisine dirençli veya zayıf yanıt veren SSk-PAH hastalarında, akciğer transplantasyonu bugün için tek seçenektir. SSk-PAH hastaları, transplantasyon sonrası özofagus dismotilitesine bağlı aspirasyon riski, ciddi böbrek yetmezliği, ciddi Raynaud fenomeni, enfeksiyon riski yaratan iyileşmeyen dijital ülserler ve çok nadir olarak restriksiyona neden olan ciddi göğüs duvarı deriyi kalınlaşması nedeniyle genellikle akciğer transplantasyonu için uygun olmayan adaylar olarak düşünülür.^[77] Oysa ki SSk-PAH hastalarının, İPAH veya idiyopatik pulmoner fibroz ile karşılaştırıldığında, akciğer transplantasyonundan sonra benzer 2 yıllık sağkalım oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir.^[78]

Grup 1 Dışı PH Tiplerinin Tedavisi ve PAH Spesifik İlaçlar

Grup 1 dışı PH tiplerinde tedavinin ana hedefi altta yatan hastalıktır. Grup 1 PAH'nin tedavisinde kullanılan ve bozulmuş olan çeşitli vasküler yolları hedef alan PAH spesifik ilaçların, grup 1 dışı PH tedavisinde kullanılmasının faydasız olduğu ve hatta zararlı olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^[79]

Grup 2 PH'de tedavinin ana amacı, kalp yetmezliği, valvülopati, aritmi veya perikardiyal hastalık gibi altta yatan sol kalp hastalıklarını tedavi etmek ve sıvı hacmi yükünü diüretiklerle dengelemektir. Sıvı retansiyonuna ve pulmoner ödeme neden olabileceği için grup 2 PH veya grup 1 ve 2 kombine PH tedavisinde PAH spesifik ilaç önerilmez.^[41]

Grup 3 PH'de tedavi akciğer hastalığına yöneliktir ve başta siklofosamid ve mikofenolat olmak üzere immünoşüpresif ilaçlar kullanılır.^[80] Son zamanlarda, bir tirozin kinaz inhibitörü olan antifibrotik nintedanibin, SSk-

İAH ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir.^[81] PAH spesifik ilaçlarla yapılan çalışmalarda interstisyel akciğer tutulumu hafif olan hastalar dışlanmıştır. Fakat tutulumu ağır hastalarda bu ilaçlarla ilgili çok az veri vardır. İAH'de hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon, gaz değişimi ve arteriyel oksijenizasyonun sürdürülmesi için gereklidir. Bu nedenle vazodilatasyon yapan PAH spesifik ilaçların kullanımı, özellikle akciğer tutulumu ağır olan hastalarda ventilasyon-perfüzyon uyumunu bozarak oksijenasyonun kötüleşmesine neden olabileceği için bugün için önerilmemektedir.^[79] Ayrıca İAH varlığında PVOH görülme sıklığı artar.^[82]

Grup 4 PH tedavisinde ömür boyu oral antikoagülasyon esastır. Buna ek olarak uygun olgularda cerrahi tromboendarterektomi veya cerrahi mümkün değilse balon anjiyoplasti yapılabilir. Bunlar mümkün değilse bu grup hastalarda riosigat verilebilir.^[79]

PVOH'ye bağlı PAH tedavisinde sıvı durumunu optimize etmek için diüretikler ve çok dikkatli olarak PAH spesifik ilaçlar kullanılır. Fakat PVOH'de PAH spesifik tedavi başladıktan sonra non-kardiyojenik pulmoner ödem riskinin yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.^[27] Tedaviye yanıt vermeyen olgularda akciğer veya kalp-akciğer transplantasyonu düşünülmelidir.^[4]

Prognoz

Son zamanlarda PAH tedavisindeki önemli gelişmelere karşın, SSk-PAH'de prognoz hala kötüdür. SSk hastalarında PAH, mortalitenin önde gelen sebeplerindedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri kullanılmadan önce skleroderma renal krizi SSk hastalarında en sık ölüm nedeniyken, son yıllarda, akciğer tutulumları olan PAH ve pulmoner fibroz birinci sıraya yükselmiştir.^[2] SSk hastalarında PAH gelişmesi yaşam süresini belirgin olarak kısaltmaktadır ve tedavi edilmediğinde ölümcüldür.^[3]

SSk-PAH'nin, diğer BDH-PAH ve İPAH'ye göre tedaviye yanıtı daha azdır ve seyri daha kötüdür.^[83] Bu durum hastalığın multisistemik doğasına ve SSk ilişkili diğer kardiyopulmoner hastalıklara (SSk-İAH, venookluziv hastalık, kalp tutulumu, vb.) bağlı olabilir. Bir ve 3 yıllık sağkalım oranları İPAH'de sırasıyla %95,1 ve %83,6 iken SSk-PAH'de %87,8 ve %48,9'dur.^[84] Özellikle İAH ile birlikte olması en kötü durumdur. Bir çalışmada 3 yıllık yaşam izole SSk-PAH'de (grup 1) %64 iken İAH birlikte olduğunda (grup 3) %39 bulunmuştur.^[85] Yine SSk hastalarında grup 2 PH, SSk-PAH'ye göre daha kötü seyredir.^[86] SSk-PAH'de en sık ölüm nedeni erken gelişen sağ kalp yetmezliğidir.^[87]

1990'lardan sonra PAH spesifik ilaçların kullanılmasıyla mortalitede iyileşme gözlenmiştir. Bir çalışmada PAH spesifik ilaç kullanılmadan önceki dönemdeki yaşam süreleri,

kullanıldığı dönemdeki sürelerle kıyaslanmıştır; 1, 2 ve 3 yıllık yaşam süreleri bu ilaçlardan önceki dönemde sırasıyla %81, %64 ve %52 bulunurken bu ilaçların kullanıldığı dönemde bu süreler sırasıyla %93, %88 ve %75 olarak bulunmuştur.^[88]

Sonuç

PH, SSk'nin sık ve ciddi bir komplikasyonudur ve SSk hastalarının son yıllarda en sık ölüm nedenidir. SSk hastalarında PH'nin tüm tipleri tek başlarına veya diğerleri birlikte görülebilir. Her bir tipin tedavisi farklı olduğu için bir hastada hangi tipin ağırlıklı olduğunu tespit etmek doğru tedavi açısından gereklidir. Hastada risk değerlendirmesi yapıldıktan sonra hastayı düşük risk profilinde tutmak veya düşük risk profiline taşımak için PH tedavisi planlanır.

PAH spesifik ilaçlarla SSk-PAH hastalarında yaşam kalitesinde, kardiyak hemodinamiklerde ve yaşam süresinde olumlu etkiler görülmüştür. Bu ilaçlarla erken tedavi ile PAH, henüz geri dönüşümsüz noktaya gelmeden ilerlemesi durdurulabilir. Bu nedenle PAH açısından başlangıçta ve yıllık yapılan taramalar sayesinde PAH tanısı erken konulursa tedaviye yanıt açısından bir fırsat penceresi oluşturulabilir.

PAH'nin hemodinamik tanımlanmasında yapılan değişiklik, yeni sınırlara (21-24 mm Hg) giren hastaların tedavi edilmesini, en azından bugün için gerektirmez. Fakat bu hastaların yakın izlenmesinin önemini vurgular. Bu hastaların spesifik PAH tedavisinden fayda görüp görmeyeceğini belirlemek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: M.Ö., Dizayn M.Ö., Literatür Arama: M.Ö., S.G., E.O.A., Yazan: M.Ö., S.G., E.O.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar makalenin içeriği ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017;390:1685-99.
2. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
3. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-22.

4. Almaaitah S, Highland KB, Tonelli AR. Management of Pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Integr Blood Press Control* 2020;13:15-29.
5. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522-30.
6. Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, Steen VD. Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol* 2011;38:2172-9.
7. Hatano S, Strasser T, eds. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva, World Health Organization, 1975.
8. World Health Organization. Chronic cor pulmonale. Report of an expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1961;213:35.
9. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-94.
10. Thomas CA, Anderson RJ, Condon DF, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in the modern era: insights from the 6th world symposium. *Pulm Ther* 2020;6:9-22.
11. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
12. Fayed H, Coghlan JG. Pulmonary Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:173-83.
13. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137:376-87.
14. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J 3rd. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013;32:1519-31.
15. Coghlan JG, Denton PC, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1340-9.
16. Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheumatic Dis* 2019;79:370-8.
17. Nagel C, Marra AM, Benjamin N, et al. Reduced right ventricular output reserve in patients with systemic sclerosis and mildly elevated pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:805-16.
18. Coghlan JG, Wolf M, Distler O, et al. Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J* 2018;51:1701197. doi: 10.1183/13993003.01197-2017.
19. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *Eur Respir Rev* 2017;26:170056. doi: 10.1183/16000617.0056-2017.
20. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol* 2014;6:993-1005.
21. Fernandez-Codina A, Simeon-aznar CP, Pinal-Fernandez I, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences

- between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int* 2017;37:75-84.
22. Schoenfeld SR, Castellino FV. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:237-48.
 23. Khanna D, Gladue H, Channick R, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65:3194-201.
 24. Schoenfeld SR, Choi HK, Sayre EC, Avina-zubieta JA. Risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic sclerosis: a general population-based study. *Arthritis Care Res* 2016;68:246-53.
 25. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003;90:372-6.
 26. Pepke-zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-81.
 27. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis* 2017;20:5-24.
 28. Thakkar V, Lau EMT, Connective tissue disease-related pulmonary arterial hypertension. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016;30:22-38.
 29. Frech T, Walker AE, Barrett-o'keefe Z, et al. Systemic sclerosis induces pronounced peripheral vascular dysfunction characterized by blunted peripheral vasoreactivity and endothelial dysfunction. *Clin Rheumatol* 2015;34:905-13.
 30. Schwaiger JP, Khanna D, Gerry Coghlan J. Screening patients with scleroderma for pulmonary arterial hypertension and implications for other at-risk populations. *Eur Respir Rev* 2013;22:515-25.
 31. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002;122:524-7.
 32. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1878-84.
 33. Bezante GP, Rollando D, Sessarego M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007;34:2431-7.
 34. Zompatori M, Leone MB, Giannotta M, et al. Pulmonary hypertension and systemic sclerosis: the role of high-resolution computed tomography. *Radiol Med* 2013;118:1360-72.
 35. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:284-91.
 36. de Camargo VM, do Carmo Dos Santos Martins B, Jardim C, Fernandes CJC, Hovnanian A, Souza R. Validation of a treadmill six-minute walk test protocol for the evaluation of patients with pulmonary arterial hypertension. *J Bras De Pneumol* 2009;35:423-30.
 37. Minai OA, Nguyen Q, Mummadi S, Walker E, McCarthy K, Dweik RA. Heart rate recovery is an important predictor of outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2015;5:565-76.
 38. Gadre A, Ghattas C, Han X, Wang X, Minai O, Highland KB. Six-minute walk test as a predictor of diagnosis, disease severity, and clinical outcomes in scleroderma-associated pulmonary hypertension: the DIBOSA study. *Lung* 2017;195:529-36.
 39. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801904. doi: 10.1183/13993003.01904-2018.
 40. Huang D, Cheng YY, Chan PH, et al. Rationale and design of the screening of pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus (SOPHIE) study. *ERJ Open Res* 2018;4:00135-2017. doi: 10.1183/23120541.00135-2017.
 41. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
 42. Thakkar V, Stevens W, Prior D, et al. The inclusion of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a sensitive screening strategy for systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R193. doi: 10.1186/ar4383.
 43. Hachulla E, Launay D, Boucly A, et al. Survival improved in patients aged ≤ 70 years with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension during the period 2006 to 2017 in France. *Chest* 2020;157:945-54.
 44. Volkov A, Yudkina N, Nikolaeva E, et al. AB0625 Is pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis reversible? *Ann Rheum Dis* 2020;79:1607-8.
 45. Kim N, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801915. doi: 10.1183/13993003.01915-2018.
 46. 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.
 47. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, et al. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the registry to evaluate early and long-term PAH disease management (REVEAL). *Circulation* 2015;132:2403-11.
 48. Sanchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:182-9.
 49. Grunig E, Maier F, Ehlken N, et al. Exercise training in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R148. doi: 10.1186/ar3883.
 50. Miniati I, Guiducci S, Mecacci F, Mello G, Matucci-Cerinic M. Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatol* 2008;47(Suppl 3):iii16-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken174.
 51. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:411-22.
 52. Khaybullina D, Patel A, Zerilli T. Riociguat (adempas): a novel agent for the treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *P T Peer-Rev J Formulary Manage* 2014;39:749-58.
 53. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417-22.

54. Galie N, Denton CP, Dardi F, et al. Tadalafil in idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension (PAH) compared to PAH associated with connective tissue disease. *Int J Cardiol* 2017;235:67-72.
55. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis* 2017;76:422-6.
56. Raina A, Benza RL, Farber HW. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a case series. *Pulm Circ* 2017;7:741-6.
57. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29
58. Chester AH, Yacoub MH. The role of endothelin-1 in pulmonary arterial hypertension. *Global Cardiology Sci Pract* 2014;2014:62-78.
59. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
60. Fischer A, Denton CP, Matucci-Cerinic M, et al. Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) - A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial. *Respir Med* 2016;117:254-63.
61. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praestgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of treatment response in idiopathic and connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1111-7.
62. Del Pozo R, Hernandez Gonzalez I, Escribano-subias P. The prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review. *Expert Rev Respir Med* 2017;11:491-503.
63. Klings ES, Hill NS, Jeong MH, Simms RW, Korn JH, Farber HW. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum* 1999;42:2638-45.
64. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004;126:420-7.
65. Caravita S, Wu SC, Secchi MB, Dadone V, Bencini C, Pierini S. Long-term effects of intermittent Iloprost infusion on pulmonary arterial pressure in connective tissue disease. *Eur J Intern Med* 2011;22:518-21.
66. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017;50:1602493. doi: 10.1183/13993003.02493-2016.
67. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1102-10.
68. Coghlan JG, Galie N, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1219-27.
69. Jansa P, Pulido T. Macitentan in pulmonary arterial hypertension: a focus on combination therapy in the SERAPHIN trial. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:1-11.
70. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:37-47.
71. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;45:1314-22.
72. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.
73. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL risk score calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest* 2019;156:323-37.
74. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
75. Mercurio V, Diab N, Peloquin G, et al. Risk assessment in scleroderma patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension: Application of the ESC/ERS risk prediction model. *Eur Respir J* 2018;52:1800497. doi: 10.1183/13993003.00497-2018.
76. Allcock RJ, O'sullivan JJ, Corris PA. Palliation of systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension by atrial septostomy. *Arthritis Rheum* 2001;44:1660-2.
77. Shah RJ, Boin F. Lung transplantation in patients with systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:23.
78. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3954-61.
79. Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F, et al. Pulmonary hypertension phenotypes in systemic sclerosis: the right diagnosis for the right treatment. *Int J Mol Sci* 2020;21:4430.
80. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev* 2015;24:411-9.
81. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518-28.
82. Saygin D, Domsic RT. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: challenges in diagnosis, screening and treatment. *Open Access Rheumatol* 2019;11:323-33.
83. Clements PJ, Tan M, McLaughlin VV, et al. The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH. *Ann Rheum Dis* 2012;71:249-52.
84. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3043-50.
85. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:569-77.
86. Bourji KI, Kelemen BW, Mathai SC, et al. Poor survival in patients with scleroderma and pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *Pulm. Circ* 2017;7:409-20.
87. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. ASPIRE registry: assessing the spectrum of pulmonary hypertension Identified at a referral centre. *Eur Respir J* 2012;9:945-55.
88. Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2412-23.

2020 YILINDAN HABERLER

“Romatoloji Uzmanlık Öğrencileri ve Uzmanları için Eğitim Kursu”

Dr. Umut Kalyoncu, Dr. Timuçin Kaşifoğlu ve Dr. Cemal Bes başkanlığında, 9-12 Ocak 2020 tarihleri arasında, Antalya’da düzenlendi. Kursa 61 konuşmacı ve 102 katılımcı katkıda bulundu.



Kurs sırasında düzenlenen Slayt ve Bilgi Yarışmalarında ödüle layık görülen uzman hekimler;

Dr. Andaç Komaç

Dr. Bayram Farisoğulları

Dr. Özlem Şen



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

2020 yılının son etkinliği

“TRD 2020 Ulusal Romatoloji Buluşması”

Dr. Vedat Hamuryudan başkanlığında, 12-17 Ekim 2020 tarihleri arasında dijital kongre platformunda, 59 konuşmacı ve 291 katılımcı ile başarıyla tamamlanmıştır.



TRD 2020
ULUSAL ROMATOLOJİ BULUŞMASI
12-17 EKİM

TÜRKİYE ROMATOLOJİ DERNEĞİ

Vedat Hamuryudan

Fatoş Onen

dijitalkongre.com

Kongrede sunulan bildiriler Ulusal Romatoloji Dergisinde yayınlanmıştır.

<http://www.raeddergisi.org/archives/archive-detail?vid=9603>

Kongreye katılan tüm meslektaşlarımıza, verdikleri destekler için ilaç endüstrisine ve başarılı organizasyonu için D-Event firmasına teşekkürlerimizi sunarız.

2020 yılında profesörlük, doçentlik unvanı alan ve doktor öğretim üyesi kadrosuna atanan üyelerimizi tebrik eder, akademik yaşamlarında başarılar dileriz.



Prof. Dr. Ayten Yazıcı



Prof. Dr. Cemal Bes



**Prof. Dr. Bahar Artım
Esen**



Prof. Dr. Ali Şahin



**Prof. Dr. Yavuz
Pehlivan**



Prof. Dr. Metin Özgen



**Prof. Dr. Emel Orge
Gönüllü**



**Prof. Dr. Emine Figen
Tarhan**



Doç. Dr. Cem Özışler



Doç. Dr. Sibel Üreyen



**Doç. Dr. Gökhan
Sargın**



**Dr. Öğr. Üyesi Yeşim
Özgüler**



**Dr. Öğr. Üyesi Duygu
Temiz Karadağ**

2020 yılında uzmanlık unvanı alan üyelerimiz;

Uzm. Dr. Ender Aktepe

Uzm. Dr. Nuh Ataş

Uzm. Dr. Hakan Babaoğlu

Uzm. Dr. Reyhan Bilici Salman

Uzm. Dr. Mustafa Erdoğan

Uzm. Dr. Semral Gülcemal

Uzm. Dr. Ozan Cemal İçaçan

Uzm. Dr. Gökhan Kabadayı

Uzm. Dr. Ayşe Bahar Keleşoğlu

Uzm. Dr. Emrah Koç

Uzm. Dr. Aydan Köken Avşar

Uzm. Dr. Merve Nalbant

Uzm. Dr. Hande Ece Öz

Uzm. Dr. Burak Öz

Uzm. Dr. Serdar Sezer

Uzm. Dr. Saliha Sunkak

Uzm. Dr. Murat Torgutalp

Uzm. Dr. Berna Yurttaş

Tüm Dünyada yaklaşık 1 yıldır yaşanan COVID-19 Pandemisine yönelik olarak derneğimiz tarafından;

YouTube kanalından halka yönelik 11 bilgilendirme yayını yapılmış olup ayrıca web sayfamızda da hastalara yönelik bilgilendirici öneriler yayınlanmıştır.



Nisan 2020'de Derneğimizin dijital toplantılarını düzenlediğimiz TRD Dijital platformu faaliyete geçti.

<https://romatolojijital.com/>

TRD Dijital kanalı üzerinden endüstri ile de işbirliği ile çok sayıda ortak proje yapılmıştır. (ACR & EULAR güncellemeleri, çeşitli hastalık toplantıları, dijital kongrelerin daha sonra izlenmesi...)



2021 YILINDAN GÜNCEL HABERLER



- Türkiye Romatoloji Platformu başkanlığını 2023 Mart ayına kadar Dr. Vedat Hamuryudan yürütecektir.
- TRD Genel Kurulu ve Seçimi 26 Mart 2021 tarihinde İstanbul'da COVID-19 önlemleri alınarak başarı ile yapılmıştır.



- Genel Kurul'da dernek tüzüğüne göre Yönetim Kurulu ve Denetleme Kurulu seçimleri yapılmıştır.
- Yönetim Kurulu toplantısında belirlenen görev dağılımı ve Denetleme Kurulu üyeleri aşağıdaki gibidir:

2021-2023 dönemi TRD Yönetim Kurulu üyeleri

Dr. Fatoş Önen (Yönetim Kurulu Başkanı)
Dr. Yasemin Kabasakal (İkinci Başkan)
Dr. Servet Akar (Genel Sekreter)
Dr. A. Merih Birlik (Sayman)
Dr. Taşkın Şentürk (Üye)
Dr. Gökhan Keser (Üye)
Dr. Timuçin Kaşifoğlu(Üye)



2021-2023 dönemi TRD Denetleme Kurulu üyeleri

Dr. İzzet Fresko
Dr. Sedat Kiraz
Dr. Ayten Yazıcı



Derneğimiz tarafından ülkemiz genelinde romatoloji hastalarında COVID-19 enfeksiyonu sıklığı ve seyri hakkında bilgi edinebilmek için TRD COVID-19 Veritabanı çalışması başlatılmış ve başarıyla tamamlanarak yayın haline getirilmiştir.

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.651715/full>

Veri tabanını hazırlayan Dr. Hakan Babaoğlu'nu ve emeği geçen tüm yazarları tebrik ederiz.

Proje yürütücüleri

Dr. Servet Akar

(Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Dr. Cemal Bes

(S.B.Ü. Bakırköy Sadı Konuk E.A.H.)

Dr. Gülen Hatemi

(İ.Ü.-C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi)

Dr. Umut Kalyoncu

(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Dr. Süleyman Koca

(Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi)



Her yıl Ocak ayında düzenlenen Romatoloji Uzmanlık Öğrencileri ve Uzmanları İçin Eğitim Kursu & Romatolojide Yaklaşımlar ve Profesörler ile Yuvarlak Masa Toplantıları, COVID-19 salgını nedeniyle 3-6 Haziran 2021 tarihlerine ertelenmiş olup bu yıl da Dr. Umut Kalyoncu, Dr. Timuçin Kaşifoğlu ve Dr. Cemal Bes başkanlığında Antalya'da düzenlenecektir.



Geçtiğimiz yıl pandemi nedeniyle ertelenen "21. Ulusal Romatoloji Kongresi" 29 Eylül - 3 Ekim 2021 tarihleri arasında Prof. Dr. Fatoş Önen ve Prof. Dr. Servet Akar başkanlığında Antalya'da düzenlenecektir.

Ulusal
ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology