

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: 2 • Ağustos / August 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

Ömer Karadağ

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

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

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

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

Sayman / Treasurer

A. Merih Birlik, İzmir, Türkiye

Başkan Yardımcısı / Vice President

Yasemin Kabasakal, İzmir, Türkiye

Üyeler / Members

Gökhan Keser, İzmir, Türkiye

Genel Sekreter / Secretary General

Servet Akar, İzmir, Türkiye

Timuçin Kaşifoğlu, Eskişehir, Türkiye

Taşkın Şentürk, Aydın, Türkiye

Bölüm editörleri / Section editors

Servet Akar, İzmir

Kenan Aksu, İzmir

Bahar Artım Esen,
İstanbul

Berna Göker, Ankara

Nevsun İnanç, İstanbul

Ayşen Tan, Ankara

Serdal Uğurlu, İstanbul

Eftal Yücel, Ankara

İstatistik editörü / Statistics editor

Koray Taşçılar, Almanya

İçerik editörleri / Content editors

Hakan Babaoğlu, Erzurum

Murat Torgutalp, Almanya

Yapım editörleri / Production editors

Emre Bilgin, Ankara

Gerçek Can, İzmir

Sinem Nihal Esatoğlu,
İstanbul

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Ali Akdoğan, Ankara

Sibel Aydın - Ottawa, Kanada

Müge Bıçakçığıl, İstanbul

Ayşe Çefle, Kocaeli

Ediz Dalkılıç, Bursa

Doruk Erkan, New York, ABD

Ali İhsan Ertenli, Ankara

Ahmet Gül, İstanbul

Vedat Hamuryudan, İstanbul

Murat İnanç, 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

Şule 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

Aysel Balta

Duygu Yıldırım

Gamze Aksoy

Gülşah Akın

Hatice Sever

Melike Eren

Meltem Acar

Özlem Çelik

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: Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti.

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114 34204 Bağcılar,

İstanbul, Turkey

Phone: +90 (212) 429 10 00 Certificate Number: 42419

Basım Tarihi/Printing Date: Ağustos 2021/August 2021

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** veritabanında indekslenmektedir.

Ulusal Romatoloji Dergisi'nin 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 yayınlanma ücreti uygulanmamaktadır. Değerlendirme ve yayın süreci boyunca hiçbir şekilde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez. Tüm yazılar dergi web sitesinde yer alan online makale sistemi aracılığıyla sisteme yüklenmelidir.

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

Açık Erişim Politikası

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

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

Telif Hakları

Telif Hakkı © Türkiye Romatoloji Derneği (TRD). Ulusal Romatoloji Dergisi'nde yayımlanan yazılar ve bütünlüğü eklerinin (şekil, tablo,

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

Ulusal Romatoloji Dergisi, yazarlardan devraldığı ve derginin çevrimiçi (online) sürümünde yayımladığı içerikle ilgili telif haklarından, bilimsel içeriğe evrensel açık erişimin (open access) desteklenmesi ve geliştirilmesine katkıda bulunmak amacıyla, bilinen standartlarda kaynak olarak gösterilmesi koşuluyla, ticari kullanım amacı ve içerik değişikliği dışında kalan tüm kullanım (çevrimiçi bağlantı verme, kopyalama, baskı alma, herhangi bir fiziksel ortamda çoğaltma ve 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.

Sekreteryaya, Gülay Koca

E-mail: romatolojidernegi@gmail.com

Adres: Türkiye Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği Kore Sehitleri Caddesi Onurgil İş Merkezi No:3516 Esentepe-Şişli-İstanbul

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 asıtsız 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.**

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.

Secretariat, Gülay Koca

E-mail: romatolojidernegi@gmail.com

Adres: Türkiye Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği Kore Şehitleri Caddesi Onurgil İş Merkezi No:3516 Esentepe-Şişli-İstanbul

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" tarafından geliştirilen "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 kullanılması ilgili el kitaplarında yer alan kural ve ilkelere uygun olarak ve çalışmanın yapıldığı kurumda mevcut ise, Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan alacakları onay sonrasında yapılmış olması gerekir. Etik Kurul onayı yazı ile birlikte sunulmalıdır. Yazılarda, insan ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda kullanılan ameliyat sonrası ağrı giderici tedavi yöntemleri hakkında da bilgi verilmelidir.

Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi

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

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

Yazar Sorumluluğu

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

Hakem Sorumlulukları

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

Editör Sorumlulukları

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

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

YAYIN POLİTİKASI

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

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

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

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

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

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

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

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

GENEL KURALLAR

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

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

Sayfa 1: Başlık sayfası

Sayfa 2: Türkçe Başlık, Özet ve Anahtar Sözcükler

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

Sayfa 4 ve sonrası: Temel Metin

Sonraki sayfa: Kaynaklar

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

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

Başlık Sayfası

Başlık sayfasında aşağıdaki sıralama gözetilmelidir:

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

Türkçe Özet

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

İngilizce Özet

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

Temel Metin

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

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

Tablo, Şekil ve Resimler

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

Kaynaklar

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

Örnekler

Türkçe süreli yayın örneği:

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

Yabancı dilde süreli yayın örneği:

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

Elektronik dergide yayımlanan süreli yayın örneği:

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

Kitap bölümü örneği:

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

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

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

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

Journal of Turkish Society for Rheumatology (formerly RAED Journal), the official organ of Turkish Society for Rheumatology, is a peer-reviewed scientific journal published 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 "Conclusions" 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 "Conclusions" 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 S, 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

- 47 Fetuin-A ve psöriyatik artrit hastalık aktivitesi ile ilişkisi**
Fetuin-A and its association with disease activity in psoriatic arthritis
Semih Gülle, Sevgi Öztürk, Leyla Didem Kozacı, Murat Keser, Pınar Cetin, Necati Günay, Fatoş Önen, İsmail Sarı; İzmir, Ankara, Eskişehir, Aydın, Türkiye
- 54 HLA B-27 negatif ve pozitif ankilozan spondilit hastaları farklı mıdır?**
Are HLA B-27 negative and positive ankylosing spondylitis patients different?
Sule Yaşar Bilge, Özge Ayfer Öntürk, Muzaffer Bilgin, Timuçin Kaşifoğlu; Eskişehir, Türkiye
- 59 Fracture risk and associated factors in the elderly patients with ankylosing spondylitis**
Yaşlı ankilozan spondilitli hastalarda kırık riski ve ilişkili faktörler
Nuh Atas, Burcu Candemir, Murat Torgutalp, Hakan Babaoğlu, Hasan Satış, Reyhan Bilici Salman, Hazan Karadeniz, Aslıhan Avanoğlu Güler, Gülşah Atbiner Eroğlu, Berna Göker, Mehmet Akif Öztürk, Abdurrahman Tufan, Şeminur Haznedaroğlu; Ankara, Turkey
- 66 Validity and reliability of the Turkish version of the patient health questionnaire-8 for patients with systemic sclerosis**
Hasta sağlığı anketi-8'in Türkçe versiyonunun sistemik sklerozlu hastalar için geçerlilik ve güvenilirliği
Serdar Kaymaz, Uğur Karasu, Hakan Alkan, Veli Çobankara; Denizli, Turkey

Derleme / Review

- 73 Klinik pratikte steroid kullanımı**
Steroid usage in clinical practice
Ahmet Çayakar; Uşak, Türkiye

Olgu Sunumu / Case Reports

- 85 Takayasu arteriti tanısı olan iki kız kardeş: Klinik olgu**
Two sisters with the diagnosis of Takayasu's arteritis: A clinical case
Seval Sarıkaya, Gökhan Sargın, Taşkın Şentürk; Aydın, Türkiye
- 88 c-ANCA positivity in a patient with relapsing polychondritis: Co-incidence or not? A case and review of the literature**
Tekrarlayan polikondritli bir hastada c-ANCA pozitifliği: Birliktelik mi, değil mi? Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi
Başak Sayınalp, Emre Bilgin, Akif Can Güler, Umut Kalyoncu; Ankara, Turkey
- 91 Remisyonda nazofarenks kanseri sırasında ortaya çıkan "dermatomyozit sine dermatit" olgusu**
"Dermatomyositis sine dermatitis" associated with nasopharyngeal cancer after remission
Elif Dinçses Nas, Serdal Uğurlu; İstanbul, Türkiye

Fetuin-A ve psöriyatik artrit hastalık aktivitesi ile ilişkisi

Fetuin-A and its association with disease activity in psoriatic arthritis

© Semih Gülle¹, © Sevgi Öztürk², © Leyla Didem Kozacı³, © Murat Keser⁴, © Pınar Çetin⁵, © Necati Günay⁶,
© Fatoş Önen¹, © İsmail Sarı¹

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Bergama Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İzmir, Türkiye

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği Dalı, İzmir, Türkiye

⁵Yunus Emre Devlet Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Eskişehir, Türkiye

⁶Bilim ve Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (ADU-BI-LTEM), Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye

Öz

Amaç: Psöriyatik artrit (PsA), spondiloartropati grubu hastalıklar içerisinde yer alan psöriyazis ile ilişkili bir hastalıktır. Psöriyaziste tanımlanan kardiyovasküler hastalık sıklığının artışının aynı zamanda PsA için de geçerli olduğu bilinmektedir. Fetuin-A, vasküler kalsifikasyon ve aterosklerozla ilişkisi gösterilmiş olan yeni bir biyobelirteçtir. Bu çalışmada PsA'da fetuin-A seviyelerinin ve PsA ilişkili parametreler ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: CASPAR kriterlerine göre tanı almış 97 diyabetik olmayan PsA hastası ve bu gruba yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 57 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için CPDAI, BASDAI, DAS28-CRP ve PASI skorları kullanıldı. Serum lipidleri, yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve fetuin-A çalışıldı.

Bulgular: Çalışmada 97 PsA [48 (min-max: 25-65) yıl, 32E/65K] ve 57 sağlıklı kontrol [43 (min-max: 31-57) yıl, 24E/33K] yer almaktaydı. Hastalık süresi 4 (min-max: 0-43) yıldır. Yaş, cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksi gruplar arasında benzerdi. Serum fetuin-A seviyeleri hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Alt grup analizinde periferik ($n=14$), aksiyel ($n=52$) ve periferik+aksiyel ($n=31$) gruplardaki fetuin-A seviyeleri de sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Fetuin-A ile CPDAI, PASI, hs-CRP ve ESH arasında negatif korelasyonlar mevcuttu (sırasıyla, $r=-0,261$, $r=-0,254$, $r=-0,34$, ve $r=-0,260$; $p<0,05$).

Sonuç: Fetuin-A, PsA'da hastalık alt gruplarından bağımsız olarak sağlıklı kontrollerden daha düşük saptandı. Bu molekülün akut faz ve hastalık aktivite indeksleri ile olan negatif yönlü ilişkisi, azalmış fetuin-A seviyelerinin hastalık ilişkili faktörlerle bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psöriyatik artrit, fetuin-A, enflamatuvar biyobelirteç, kardiyovasküler hastalık, PsA

Abstract

Objective: Psoriatic arthritis (PsA) is one of the spondyloarthropathies associated with psoriasis. Recent data suggest an increased prevalence of cardiovascular disease in patients with PsA, similar to that observed in psoriasis. Fetuin-A is a novel biomarker related to vascular calcification and atherosclerosis. In this study, we aimed to investigate the association between fetuin-A concentrations and PsA-related parameters.

Methods: Ninety-seven non-diabetic PsA patients who fulfilled the CASPAR criteria and 57 age- and sex-matched healthy controls were included. Disease activity was assessed by using CPDAI, BASDAI, DAS28-CRP and PASI. Serum lipids, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and fetuin-A were studied.

Results: There were 97 PsA patients [48 (min-max: 25-65) years, 32M/65F] and 57 healthy subjects [43 (min-max: 31-57) years, 24M/33F]. Disease duration of the PsA patients was 4 (min-max: 0-43) years. Distributions of age, sex, and body mass index were similar between the groups. Fetuin-A concentrations were significantly lower in the patients than in controls ($p<0.001$). When the PsA group was divided into peripheral ($n=14$), axial ($n=52$) and both peripheral and axial subgroups ($n=31$), fetuin A remained significantly lower in the each group compared to controls ($p<0.001$). There were negative correlations between fetuin-A concentrations and CPDAI, PASI, hs-CRP and ESR ($r=-0.26$, $r=-0.25$, $r=-0.3$, and $r=-0.26$, respectively; $p<0.05$).

Conclusion: Fetuin-A was lower in the PsA group than in healthy controls, regardless of disease subgroups. The negative relationship of this marker with acute phase reactants and disease activity indices suggests that reduced fetuin-A levels are associated with disease-related factors.

Keywords: Psoriatic arthritis, fetuin-A, inflammatory biomarker, cardiovascular disease, PsA

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Semih Gülle, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 541 644 24 66 E-posta: semih.gulle@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8679-2130

Geliş Tarihi/Received: 13.02.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 08.04.2021

Atıf / Cite this article as: Gülle S, Öztürk S, Kozacı LD, Keser M, Çetin P, Günay N, Önen F, Sarı İ. Fetuin-A and its association with disease activity in psoriatic arthritis. Ulus Romatol Derg 2021;13(2):47-53

©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

Psöriyatik artrit (PsA) spondiloartrit (SpA) grubu hastalıklar içerisinde yer alan enflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Başlıca aksiyel omurga tutulumu ve/veya periferik artrit ile seyrederek. Deri ve tırnak bulguları dışında üveit, daktilit gibi çeşitli eklem dışı tutulum bulguları da hastalığın klinik seyrinde karşımıza çıkabilir. Psöriyaziste tanımlanan artmış kardiyovasküler (KV) mortalite ve morbiditenin aynı zamanda PsA hastaları için de geçerli olduğu, bu hastalığa sahip bireylerin miyokard infarktüsü geçirme olasılığının sağlıklı popülasyona göre yaklaşık olarak 1,57 kat arttığı bildirilmiştir.^[1]

Enflamatuvar romatizmal hastalıklarda KV hastalık (KVH) sıklığı son yıllarda önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Bu amaçla invaziv ve non-invaziv yöntemler ile çeşitli parametrelerin KVH ile ilişkisi araştırılmaktadır. Alfa-2 Heremans Schmid glikoprotein (diğer adıyla fetuin-A) dolaşımında bulunan bir glikoproteindir. Serum fetuin-A düzeylerinin vasküler kalsifikasyon ve koroner arter hastalığı ile yakın ilişki gösterdiği rapor edilmiştir.^[2,3] Fetuin-A ve osteoprotegerin, sistemik kalsifikasyon inhibitörleridir ve vasküler kalsifikasyon ve KV mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Son yıllarda çeşitli enflamatuvar romatizmal hastalıkların farklı evrelerinde pozitif veya negatif (dual) bir akut faz reaktanı olarak rol alabildiği rapor edilmiştir.^[4-6]

Romatolojik hastalıklarla ilgili literatürde, ankilozan spondilitte (AS) fetuin-A ile ilgili çok sınırlı araştırma vardır ve AS hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla artmış fetuin-A serum seviyeleri saptanmıştır. Psöriyazis tanılı hastalarda fetuin-A düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bununla birlikte literatürde PsA hastalarındaki fetuin-A düzeyleri ile ilgili yeterli bilgi mevcut değildir. Bu çalışmada PsA hastalarında fetuin-A seviyelerinin ve hastalık parametreleri ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Grubu

Çalışma grubuna dahil olan tüm bireylerden aydınlanmış onam alındı. Çalışmaya 18 yaş ve üzeri olan, CASPAR^[7] kriterlerine göre PsA tanısı konulan, diyabet, koroner arter hastalığı, böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı bulunmayan hastalar alındı. Çalışmaya ayrıca herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan, romatizmal hastalık tanısı olmayan, düzenli ilaç kullanımı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından benzer sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Klinik Değerlendirme, Ölçümler ve Ölçekler

PsA hastaları tutulum ağırlıklarına göre aksiyel predominant, periferik predominant ve aksiyel+periferik tutulumlu olgular olarak kategorize edildi. Aktivite değerlendirmesi için hastalık aktivite puanı (Disease activity score - DAS28)-C-reaktif protein (CRP)^[8] ve Bath Ankilozan Spondilit Hastalığı Aktivite indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index - BASDAI);^[9] fonksiyonel durumu değerlendirmede sağlık değerlendirme anketi (health assessment questionnaire - HAQ),^[10] Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Functional index - BASFI)^[11] ve Bath Ankilozan Spondilit Metroloji indeksi (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology index - BASMI)^[12] ölçütleri kullanıldı. Hastaların antropometrik ölçümleri yapıldı, vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı ve bel çevresi ölçümü yapıldı.

Psöriyazisin şiddetini ve tutulumunu ölçmek için Psöriyazis Alan Şiddet indeksi (Psoriasis Area and Severity index - PASI)^[13] değerlendirildi. PsA aktivitesini değerlendirmede kullanılan ve nispeten yeni bir ölçüt olan Kompozit Hastalık Aktivite indeksi (Composite Disease Activity index - CPDAI)^[14] hesaplandı. BASDAI skoru >4 puan, DAS28-CRP düzeyi >2,6 puan ve CPDAI skoru >4 puan saptanan hastalar aktif hastalık olarak kabul edildi.

Laboratuvar Ölçümleri

Laboratuvar ölçümleri için hasta ve kontrol grubundan, 1 gecelik açlığı takiben sabah erken saatlerde venöz kan alındı. Kan alımını takiben örnekler uygun devirde santrifüje edildikten sonra serum ve plazmalar ölçüm yapılacak güne dek -80°C'de bekletildi.

Serumda fetuin-A ölçümünde Assay Pro (USA, Cat No:EG3501-1) ticari ELISA kiti kullanıldı. Bu kit için ölçüm cihazında tespit edilebilecek en düşük fetuin-A seviyesi ~3 ng/mL olarak verilmiş ve ölçüm içi ve ölçümler arası değişkenlik katsayısı da sırasıyla %4,9 ve %7,1 olarak bildirilmiştir. Diğer ölçümlerden glukoz, yüksek duyarlı CRP (hs-CRP), kreatinin, trigliserid, total kolesterol ve HDL ölçümü Abbott Diagnostic orjinal kitleri ile Abbott Architect C16000 otoanalizöründe (Illinois, USA) spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Kreatinin klirensi hesabında Cockcroft-Gault formülü $[CrCl = (140 - \text{yaş}) * (\text{kilogram cinsinden ağırlık}) * (\text{kadın cinsiyetse } 0,85) / (72 * Cr)]$ kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalarda SPSS (Statistical Package of Social Science, version 16.0, Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Dağılımı test etmek amacıyla gruplar Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Fetuin-A'nın

normal dağılmadığı gözlemlendi, bu nedenle istatistiksel analizde parametrik olmayan testler kullanıldı. Veriler sürekli değişkenler için ortanca (minimum-maksimum), nominal ve ordinal değişkenler için yüzde (%) şeklinde ifade edildi. İki grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi, nominal ve ordinal veri için Pearson χ^2 veya Fisher (kesin) testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmede Spearman korelasyon testi uygulandı. Sürekli değişkenlerin üç grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Çift yönlü p değerinin <0,05 olması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (tarih/karar no: 2013/38-18).

Bulgular

Hasta ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Çalışmamıza 97 PsA hastası [48 (25-65) yıl, 32 erkek (E), 65 kadın (K)] ile yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olan 57 sağlıklı kontrol grubu [43 (31-57) yıl, 24 E, 33 K] alındı ($p>0,05$). PsA hastalarının ortanca hastalık süreleri 4 (0-43) yıldır. Her iki grubun ortalama VKİ ve sigara kullanım oranları benzer özelliktedir ($p>0,05$) (Tablo 1).

Her iki grubun glukoz, serum lipid parametreleri ve kreatinin klirensi değerleri açısından farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Akut faz ölçütleri olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve hs-CRP beklendiği üzere PsA grubunda kontrollere göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p<0,05$). PsA grubunda fetuin-A seviyeleri kontrol grubundan düşük saptandı [$p<0,001$; 114,3 (45,6-201,7) vs. 144,2 (6,3-189,6)] (Tablo 1).

PsA Alt Gruplarının Değerlendirilmesi

PsA tanıları hastalar alt gruplara ayrıldığında [periferik predominant (n=52), aksiyel predominant (n=14) ve mikst (n=31)] yaş, cinsiyet, bel çevresi, kan şekeri, kolesterol ölçümleri, hs-CRP ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 2). Aksiyel predominant PsA, diğer gruplara göre daha düşük VKİ değerine sahipti (24,5 kg/m²). Kontrol grubundaki fetuin-A düzeyleri PsA alt gruplarından daha yüksekti ($p<0,001$).

PsA grubunda 27 hasta (%17,5) kortikosteroid (KS) alıyordu. On iki hasta (%7,8) tümör nekrozis faktör inhibitörleri, 93 hasta (%95,9) steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), 78 hasta (%80,4) metotreksat, 16 (%16,5) hasta leflunomid ve 12 (%12,4) hasta ise sulfasalazin kullanmaktaydı. KS kullanmayan hastaların alt grup analizinde fetuin-A değerlerinin hasta grubunda

Tablo 1. PsA ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler	Psöriyatik artrit (n=97)	Sağlıklı kontrol (n=57)	p
Yaş (yıl)	48 (25-65)	43 (31-57)	0,091
Cinsiyet, E/K (%)	32/65 (33/67)	24/33 (42,1/57,9)	0,292
Hastalık süresi (yıl)	4 (0-43)	-	-
Bel çevresi (cm)	97 (65-129)	94 (67-125)	0,083
VKİ (kg/m ²)	26,9 (18,9-41)	26,4 (17,9-38,4)	0,170
Sigara, %	28,9	40,4	0,154
Glukoz (mg/dL)	89 (63-121)	92 (63-112)	0,863
HDL-Kol. (mg/dL)	46 (26-93)	47 (31-92)	0,720
LDL-Kol. (mg/dL)	126 (75-290)	123 (73-233)	0,484
Total-Kol. (mg/dL)	200 (134-398)	198 (141-349)	0,943
Trigliserid (mg/dL)	106 (37-362)	117 (55-245)	0,581
GFR (mL/min)	120,8 (70-197)	121,4 (79-187)	0,593
Fetuin-A (µg/mL)	114,3 (45,6-201,7)	144,2 (6,3-189,6)	<0,001
ESH (mm/h)	26 (2-100)	12 (3-35)	<0,001
hs-CRP (mg/L)	4,9 (0,7-65,2)	1,5 (0,2-6,8)	<0,001

Sürekli değişkenlerde ortanca (minimum-maksimum) değerleri kullanılmıştır. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, E: Erkek, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılık C-reaktif protein, K: Kadın, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PsA: Psöriyatik artrit, VKİ: Vücut kitle indeksi

sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (veri tablosu gösterilmedi).

Hastalık Aktivite Ölçütlerinin Değerlendirilmesi

PsA tanıları hastaların BASDAI, DAS28-CRP ve CPDAI'ya göre karşılaştırması yapıldı. BASDAI ölçümleri açısından aktif ve inaktif PsA tanıları hastalar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3). Grupların CPDAI'ya göre karşılaştırmasında ise fetuin-A düzeylerinin aktif ve inaktif hastalar arasında farklılık göstermediği saptandı. ($p>0,05$) (Tablo 3).

Korelasyon Analizi

Korelasyon analizi yapıldığında ise fetuin-A ile akut faz değerleri hs-CRP ($r=-0,314$) ve ESH ($r=-0,260$) ve hastalık aktivite ölçütleri olan CPDAI ($r=-0,261$) ve PASI ($r=-0,254$) arasında negatif, glukoz ve trigliserid düzeyleri ile pozitif ancak zayıf bir ilişki olduğu saptandı (Tablo 4).

Tartışma

Çalışmamızda PsA hastalarında ölçülen serum fetuin-A konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi. Fetuin-A seviyelerinin PsA alt gruplarında da sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu, buna karşın PsA alt gruplarının kendi arasında farklılık göstermediği saptandı. Ayrıca fetuin-A'nın akut faz

Tablo 2. PsA alt gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Değişkenler	Aksiyel predominant (n=14)	Periferik predominant (n=52)	Mikst (n=31)	Kontrol (n=57)	p
Yaş	41,5 (25-58)	48 (25-65)	48 (29-63)	43 (31-57)	0,131
Cinsiyet, E/K (%)	3/11 (21,4/78,6)	20/32 (38,5/61,5)	9/22 (29/71)	24/33 (42,1/57,9)	0,303
VKİ (kg/m ²)	24,5 (18,9-33,6)*	28,3 (21,3-37,8)	26,9 (19,3-41)	26,4 (17,9-38,4)	0,023
Bel çevresi (cm)	88,5 (65-119)	94,5 (82-129)	102 (67-122)	94 (67-125)	0,083
Glukoz (mg/dL)	85,5 (77-116)	90,5 (70-113)	89 (63-121)	92 (63-112)	0,996
Total-Kol. (mg/dL)	197,5 (137-290)	196,5 (139-398)	205 (134-301)	198 (141-349)	0,934
HDL Kol. (mg/dL)	53 (37-78)	45 (26-93)	47 (32-84)	47 (31-92)	0,082
LDL Kol. (mg/dL)	127,5 (82-201)	125 (75-290)	135 (76-196)	123 (73-233)	0,931
Trigliserid (mg/dL)	91,5 (37-164)	105 (53-362)	116 (41-342)	117 (55-245)	0,372
hs-CRP (mg/L)	108,4 (70-172)	125,6 (78-197)	121,3 (89-194)	121,4 (79-187)	0,111
GFR (mL/min)	108,4 (70-172)	125,6 (78-197)	121,3 (89-194)	121,4 (79-187)	0,114
Fetuin-A (µg/mL)	112,2 (57,1-149,3)**	117,2 (45,6-201,7)***	111,3 (48,6-158)****	144,2 (6,3-189,6)	<0,001

*Periferik predominant vs. Aksiyel predominant, **Periferik predominant vs. kontroller, ***Aksiyel predominant vs. kontroller, ****Mikst vs. kontroller arasındaki anlamlı farka işaret etmektedir. Sürekli değişkenlerde ortanca (minimum-maksimum) değerleri kullanılmıştır. ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, E: Erkek, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, K: Kadın, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, PsA: Psöriyatik artrit, VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 3. Hastalık aktivite skorlarına göre fetuin-A sonuçlarının karşılaştırılması

	Aktif hastalar	İnaktif hastalar	Kontroller	p
	Fetuin-A (ng/mL)			
CPDAI	118,6 (70,8-201,6)**	111,1 (45,6-158)*		<0,001
DAS28-CRP	114,8 (70,8-201,6)**	113,8 (45,6-158)*	144,2 (6,3-189,6)	<0,001
BASDAI	115,9 (67,3-201,6)**	112,8 (45,6-164,2)*		<0,001

Sürekli değişkenlerde ortanca (minimum-maksimum) değerleri kullanılmıştır. *İnaktif hasta ve kontrol arasındaki farkı göstermektedir, **Aktif hasta ve kontrol arasındaki farkı göstermektedir. BASDAI: Bath Ankilozan Spondilil Hastalığı Aktivite indeksi, CPDAI: Kompozit Hastalık Aktivite indeksi, DAS28-CRP: Aktivite değerlendirme için hastalık aktivite puanı

Tablo 4. Fetuin-A düzeylerinin klinik ve laboratuvar bulgular ile korelasyonu

	Hs-CRP	Glukoz	ESH	Trigliserid	CPDAI	PASI
Fetuin-A	r	-0,314	0,215	-0,260	0,233	-0,261
	p	<0,001	<0,010	<0,007	<0,004	<0,009

r: korelasyon katsayısı, Spearman korelasyon analizi, CPDAI: Kompozit Hastalık Aktivite indeksi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Hs-CRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, PASI: Psöriyazis Bölgesi ve Siddet indeksi

düzeyleri ile CPDAI ve PASI gibi hastalık ölçütleri arasında negatif yönlü ilişkisi olduğu tespit edildi.

Son yıllarda enflamatuvar romatizma hastalıklarında KVH sıklığının arttığı rapor edilmiştir. Özellikle sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit (RA) hastalarında erken ateroskleroza bağlı artmış KV mortalite ve morbidite bildirilmiştir.^[15] Ayrıca RA'da gözlenen bu riskin diyabet tanılı hastalara benzer düzeyde olduğu bildirilmiştir.^[16]

Artmış KV mortalite ve morbiditenin varlığı enflamatuvar bir deri hastalığı olan psöriyaziste de gözlenmektedir. Metabolik sendromun komponentlerinin PsA'da artmış sıklığının ve enflamasyon ilişkili etkilerin bu durumdan sorumlu olduğu öne sürülmüştür.^[17] Son yıllarda PsA hastalarında da benzer bir KVH mortalite ve morbidite

artışından bahsedilmektedir. Yapılan çalışmalar PsA'da KV morbidite artışının RA ve psöriyaziste gözlenen oranlara benzer olduğunu öne sürmektedir.^[18]

Son yıllarda KVH riskini erken saptamak ve riskli bireylere erken dönemde tedavi başlamak konusunda yoğun bir gayret sarf edilmektedir. Bu amaçla çeşitli invaziv ve invaziv olmayan uygulamalar kullanılmaktadır.^[4,17,19,20] Girişimsel olmayan uygulamaların başında radyolojik görüntüleme yöntemleri (genellikle vasküler Doppler ultrasonografi (US), ekokardiyografi) ve kandan tespit edilebilen çeşitli biyobelirteçler (hsCRP, ürik asit, lipoproteinler, sistatin-C ve homosistein vd.) gelmektedir. Aterosklerozun en erken aşaması olan endotel disfonksiyonunun varlığı vasküler Doppler US ile tespit edilebilmekte, vasküler disfonksiyon ve aterosklerotik bulgular saptanabilmektedir.^[21,22] Ayrıca

endotel disfonksiyonu varlığı asimetrik dimetil arginin (ADMA) ve endotelin gibi çeşitli biyobelirteçlerin artmış oranları ile de korelasyon göstermektedir.^[22]

PsA hastalarında KVH için risk faktörü olmaksızın endotel disfonksiyonu bulgularının olduğu bildirilmiştir.^[23] Ayrıca KVH risk faktörü olmayan ve KVH tanısı olmayan PsA hastalarında ateroskleroz ile ilişkili çeşitli biyobelirteçlerin arttığı gösterilmiştir.^[24] Tüm bu verileri değerlendirdiğimizde KVH tanısı veya risk faktörü olmayan PsA hastalarında da doğrudan hastalık ilişkili ateroskleroza yatkınlık olduğu görülmektedir.

Fetuin-A nispeten son yıllarda dikkat çeken bir biyobelirteçtir. Bu molekülün en önemli özelliği vasküler kalsifikasyon inhibitörü özelliğine sahip olmasıdır.^[25] Özellikle son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalarda düşük fetuin-A düzeylerinin vasküler kalsifikasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[26] Böbrek yetmezliği olmayan bireylerde yapılan çalışmalarda ise artmış fetuin-A seviyelerindeki artışın insülin direncine yol açabildiği, bunun da vasküler yapıya negatif etkide bulunduğu öne sürülmüştür.^[27]

Bu molekülün bazı durumlarda artmış veya azalmış düzeylerinin aterosklerozla ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^[28-30] Bu açıdan baktığımızda fetuin-A “dual” özellik gösteren bir biyobelirteçtir.^[25] Hipotetik olarak öne sürülen bir mekanizmaya göre sürecin erken aşamalarında yüksek fetuin-A miktarları insülin direncine yol açmakta, bu da endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır. İlerleyen aşamalarda molekülün seviyelerinde azalma ortaya çıkmakta, bu azalmış molekül de damarlara kalsiyum çökmesine engel olamamaktadır (kalsifikasyon inhibitörü özelliği olması nedeniyle). Çeşitli enflamatuvar hastalıklarda fetuin-A seviyeleri araştırılmıştır. Gerdes ve ark.^[31], 79 psöriyazis hastası ve 80 sağlıklı gönüllünün yer aldığı çalışmalarında, psöriyazis hastalarında fetuin-A seviyelerinin anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır. Sato ve ark.^[32] tarafından yapılan bir başka çalışmada ise RA tanılı hastalarda fetuin-A seviyelerinin kontrollere göre anlamlı oranda düşük olduğu rapor edilmiştir.

Sari ve ark.^[4] tarafından AS tanılı hastalarda yapılan başka bir çalışmada molekülün AS hastalarında kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiş ve bu yüksekliğin AS’de görülen sindesmotitlerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda ise bilgilerimize göre literatürde ilk kez olarak PsA hastalarında fetuin-A seviyeleri araştırıldı. Doksan yedi PsA tanılı hasta ve 57 sağlıklı kontrolün yer aldığı bu çalışmada, PsA hastalarında fetuin-A’nın sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterildi. Çalışmamızda aksiyel predominant,

periferik predominant ve mikst PsA gruplarındaki fetuin-A düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük saptandı. Buna karşın hastalık alt grupları arasında bir fark tespit edilemedi.

Bilindiği üzere KS, fetuin-A seviyeleri üzerine negatif etkide bulunmaktadır.^[32] Çalışmamızdaki bir diğer aşama KS kullanmayan bireylerde yapılan analizdir. Yapılan değerlendirmede KS bağımsız olarak hastalık grubunda kontrollere göre anlamlı olarak düşük seviyeler tespit edilmiştir. Bir diğer önemli durum ise bilindiği üzere bu molekülün böbrek yetmezliği ile olan ilişkisidir.^[26] Bu hastalarda fetuin-A düzeyleri düşük olma eğilimi göstermektedir. Çalışma tasarımıımızda başlangıçta böbrek yetmezliği olmayan bireyleri çalışmaya dahil ederek bu kısıtlılıktan kurtulmaya çalıştık.

Bir başka önemli nokta ise fetuin-A düzeylerinin diyabetik hastalarda etkilenmesidir.^[33] Çalışmamızda başlangıçta diyabetik hastalar dahil edilmemiş olup kan şekeri seviyeleri açısından gruplarda herhangi bir fark mevcut değildi. Bu çalışmada fetuin-A seviyesinin yanı sıra hastalık aktivasyonu ve fonksiyonu ile olan ilişkilerini de yoğun olarak araştırdık. Bu amaçla BASDAI, DAS28-CRP, PASI, CPDAI, BASFI, BASMI gibi çeşitli ölçekler kullandık. Yapılan korelasyon analizinde ESH ve hs-CRP ayrıca PASI ve CPDAI ile negatif ilişki olduğunu saptadık. Bu sonuçlar ışığında hastalık aktivitesinin fetuin-A üzerine negatif bir etki gösterdiğini öne sürebiliriz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın tek merkezli olması ile ilişkili kaçınılmaz çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle PsA tanılı hastalar için örneklem boyutu seçimi mevcut takipli hastalarımız üzerinden yapılmıştır. Bu durum kaçınılmaz şekilde çalışmanın istatistiksel gücünü ve sonuçlarını etkilemiştir. Çalışmamıza romatologlar tarafından değerlendirilen hastalar dahil edildiğinden hastaların dermatoloji kliniğindeki bilgilerine yeterli düzeyde ulaşamadık. Skorlarına hasta kayıtlarından ulaşıldı. Bu nedenle optimal psöriyazis klinik aktivite ölçümü yapılamamıştır. Çalışmamızda romatizmal hastalık tanılı kontrol gruplarının olmaması da çalışmanın diğer eksikliği olarak kabul edilmiştir. İleri dönemde yapılacak çalışmalara RA veya AS tanılı kontrol gruplarının dahil edilmesi bu molekülün farklı romatizmal hastalık grupları arasındaki karşılaştırmasına olanak sağlayacaktır. Ayrıca çalışmamızdaki diğer önemli bir kısıtlılık ise ADMA, endotelin gibi başka aterosklerotik molekülün çalışılmaması ve Doppler US yöntemi ile akım bağımlı dilatasyon ve karotid plakların varlığının değerlendirilmemiş olmasıdır. Fetuin-A’nın diğer biyobelirteçler ve sonografik yöntemlerle birlikte değerlendirilmesi patogeneze yönelik ek veriler sağlayabilir.

Sonuç

Sonuç olarak çalışmamızda fetuin-A, PsA hastalarında, hastalık alt gruplarından bağımsız olarak sağlıklı kontrollere göre düşük tespit edildi. Bu molekülün akut faz ve hastalık aktivite ile olan negatif yönlü ilişkisi, azalmış fetuin-A seviyelerinin hastalık ilişkili faktörlerle bağlantılı olduğunu düşündürmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (tarih/karar no: 2013/38-18).

Hasta Onayı: Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.G., S.Ö., L.D.K., M.K., Dizayn: S.G., S.Ö., M.K., P.Ç., Veri Toplama veya İşleme: P.Ç., N.G., F.Ö., İ.S., Analiz veya Yorumlama: S.G., S.Ö., N.G., F.Ö., İ.S., Literatür Arama: S.G., S.Ö., L.D.K., Yazan: S.G., S.Ö.

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

Finansal Destek: Bu araştırmanın giderleri Romatolojik Hastalıkları İzlem Derneği (ROHİDER) tarafından desteklenmiştir. Destekleyici derneğin çalışma analizinde, sonuçların yorumlanmasında ve yayımlanmasında herhangi bir katkısı yoktur.

Kaynaklar

1. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2021;41:275-84.
2. Jirak P, Stechemesser L, Moré E, et al. Clinical implications of fetuin-A. *Adv Clin Chem* 2019;89:79-130.
3. Clemente A, Traghella I, Mazzone A, Sbrana S, Vassalle C. Vascular and valvular calcification biomarkers. *Adv Clin Chem* 2020;95:73-103.
4. Sari I, Kebapçılar L, Taylan A, et al. Fetuin-A and interleukin-18 levels in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2010;13:75-81.
5. Sari I, Yuksel A, Kozaci D, et al. The effect of regular colchicine treatment on biomarkers related with vascular injury in newly diagnosed patients with familial Mediterranean fever. *Inflammation* 2012;35:1191-7.
6. Kawano M, Hirano T, Matsuda T, et al. Autocrine generation and requirement of BSF-2/IL-6 for human multiple myelomas. *Nature* 1988;332:83-5.
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54:2665-73.

8. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68:954-60.
9. 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.
10. Leung YY, Orbai AM, de Wit M, et al; Remission/Flare in PsA Study Group. Comparing the patient-reported physical function outcome measures in a real-life international cohort of patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:593-602.
11. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;21:2281-5.
12. Duruöz MT, Gezer HH, Nas K, et al. The impact of fatigue on patients with psoriatic arthritis: a multi-center study of the TLAR-network. *Rheumatol Int* 2020;40:1803-15.
13. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD011535. doi: 10.1002/14651858.CD011535.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4:CD011535.
14. Farkas F, Ikumi N, Elmamoun M, Szentpetery A, FitzGerald O. Comparison of composite measure remission targets in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2021;jrheum.200556. doi: 10.3899/jrheum.200556. Epub ahead of print.
15. Hollan I, Meroni PL, Ahearn JM, et al. Cardiovascular disease in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2013;12:1004-15.
16. John H, Toms TE, Kitas GD. Rheumatoid arthritis: is it a coronary heart disease equivalent? *Curr Opin Cardiol* 2011;26:327-33.
17. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:612-20.
18. Horreau C, Poupard C, Brenaut E, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(Suppl 3):12-29.
19. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004;9:46-54.
20. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol* 2007;7:803-15.
21. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:397-404.
22. Sari I, Kebapçılar L, Alacacioglu A, et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis. *Intern Med* 2009;48:1363-8.
23. Fromm S, Cunningham CC, Dunne MR, Veale DJ, Fearon U, Wade SM. Enhanced angiogenic function in response to fibroblasts from psoriatic arthritis synovium compared to rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21:297.
24. Peluso R, Caso F, Tasso M, et al. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Open Access Rheumatol Res Rev* 2019;11:143-156.

25. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A: a multifunctional protein. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov* 2011;5:124-46.
26. Zhou Z, Ji Y, Ju H, Chen H, Sun M. Circulating fetuin-a and risk of all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Physiol* 2019;10:966.
27. Aroner SA, St-Jules DE, Mukamal KJ, et al. Fetuin-A, glycemic status, and risk of cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2016;248:224-9.
28. Mori K, Emoto M, Inaba M. Fetuin-A and the cardiovascular system. *Adv Clin Chem* 2012;56:175-95.
29. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 2008;118:2555-62.
30. Rittig K, Thamer C, Haupt A, et al. High plasma fetuin-a is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis* 2009;207:341-2.
31. Gerdes S, Osadtschy S, Buhles N, Baurecht H, Mrowietz U. Cardiovascular biomarkers in patients with psoriasis. *Exp Dermatol* 2014;23:322-5.
32. Sato H, Kazama JJ, Wada Y, et al. Decreased levels of circulating α 2-heremans-schmid glycoprotein/fetuin-a (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2007;46:1685-92.
33. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 2006;113:1760-7.

HLA B-27 negatif ve pozitif ankilozan spondilit hastaları farklı mıdır?

Are HLA B-27 negative and positive ankylosing spondylitis patients different?

Özge Ayfer Öntürk¹, Sule Yaşar Bilge², Muzaffer Bilgin³, Timuçin Kaşifoğlu²

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

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

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

Öz

Amaç: Ankilozan spondilit (AS), omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. HLA-B27'nin AS ile ilişkisi, bir molekül ve tıptaki insan hastalığı arasında bulunabilecek ilgi çekici modellerden biridir. Bu çalışmada amacımız; HLA-B27 negatif AS hastalarının klinik, laboratuvar verileri, radyolojik özellikleri ve tedavilerinin nasıl olduğunu değerlendirmek ve HLA-B27 pozitif AS hastaları ile karşılaştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmada, 1984 Modifiye New York ve 2009 ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) sınıflama kriterlerine göre AS tanısı ile takip edilen 451 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. HLA-B27 pozitif ve negatif hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavileri kaydedildi ve uygun istatistiksel yöntemler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 451 AS hastasının 340'ü (%75,4) HLA-B27 pozitif idi. Her iki hasta grubunda cinsiyet, yaş, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı ve tanıya gecikme süresi, radyografik sakroiliit sıklığı ve tedavi tercihleri gruplar arasında farklılık göstermezken ($p>0,05$, tamamında), üveit HLA-B27 pozitif hasta grubunda ($p=0,010$), inflamatuvar barsak hastalığı ise HLA-B27 negatif hasta grubunda daha sıkı ($p=0,002$).

Sonuç: Çalışmamızda AS'nin klinik bulguların HLA-B27'nin çok fazla belirleyici olmadığını saptadık. AS patogenezinde, HLA-B27 dışında başka genetik polimorfizmlerin olduğu bilinmektedir. Klinik farklılıkların bir kısmı bu genetik farklılıklardan kaynaklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, HLA B-27, spondiloartrit

Abstract

Objective: Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic, inflammatory disease affecting the spine and sacroiliac joints. The relation between HLA B-27 and AS is one of the most interesting models for the association between a molecule and human disease. Our aim in this study was to evaluate the clinical, laboratory and radiologic findings and treatment of HLA B-27 negative AS patients and to compare with HLA B-27 positive AS patients.

Methods: In this study, medical files of 451 patients who were classified as AS according to 1984 Modified New York and 2009 ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) classification criteria were retrospectively evaluated. The demographic features, clinical and laboratory findings and treatments of the HLA B-27 positive and negative AS patients were recorded and compared with appropriate statistical tests.

Results: Of the 451 AS patients, 340 (75.4%) were HLA B-27 positive. Gender, age, age at the beginning of symptoms, age at diagnosis, delay in diagnosis, frequency of radiographic sacroiliitis and treatment choices did not show any difference among groups ($p>0.05$, for all). Uveitis was more common in HLA B-27 positive AS patients ($p=0.010$) whereas inflammatory bowel disease was more common in HLA B-27 negative AS patients ($p=0.002$).

Conclusion: In this study, HLA B-27 was not decisive for the features of AS. It is known that there are roles of other genetic polymorphisms in the pathogenesis of AS. Some of the differences may result from these genetic differences.

Keywords: Ankylosing spondylitis, HLA B-27, spondyloarthritis

Giriş

Ankilozan spondilit (AS), omurga ve sakroiliak eklemleri etkileyen, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İnsan lökosit antijen (HLA)-B27, 6. kromozomun kısa

kolunda bulunan majör histokompatibilite kompleksinin B lokusunda kodlanan bir moleküldür ve AS hastalarının yaklaşık %90'unda HLA-B27 saptanır.^[1] Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise AS hastalarının %79'unda HLA-B27 pozitif saptanmıştır.^[2]

İletişim / Correspondence:

Sule Yaşar Bilge, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 533 313 29 30 E-posta: suleyasar@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0783-1072

Geliş Tarihi / Received: 15.03.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 16.05.2021

Atıf / Cite this article as: Öntürk ÖA, Yaşar Bilge Ş, Bilgin M, Kaşifoğlu T. Are HLA B-27 negative and positive ankylosing spondylitis patients different? Ulus Romatol Derg 2021;13(2):54-58

©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.



HLA-B27'nin AS ile ilişkisi, bir molekül ve tıptaki insan hastalığı arasında bulunabilecek ilgi çekici modellerden biridir. Yapılan araştırmalara rağmen, AS'nin patogenezi ve HLA-B27'nin hastalığı nasıl etkilediği tam olarak anlaşılamamıştır.^[3] AS patogenezinde genetik yükün yaklaşık %60'undan HLA-B27 sorumludur, ancak tek faktör değildir. Genel popülasyonda HLA-B27 sıklığı %8'den az olarak belirtilmiş ve pozitif kişilerin %1-2'sinde AS geliştiği görülmüştür.^[2] AS hastalarında HLA-B27'nin kliniğe etkisi üzerine yapılan daha önceki çalışmalarda erken başlangıç, erken tanı, aile öyküsü, artmış akut anterior üveit, kardiyak tutulum, ileri evre sakroiliit sıklığı, hastalık süresinde uzama ve hastalık progresyonu ile ilişkisi olabileceğine dair veriler elde edilmiştir.^[4] Bu çalışmada amacımız; HLA-B27 negatif AS hastalarının klinik, laboratuvar verileri, radyolojik özellikleri ve tedavilerinin nasıl olduğunu değerlendirmek ve HLA-B27 pozitif AS hastaları ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda 1984 Modifiye New York^[5] ve 2009 Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)^[6] sınıflama kriterlerine göre AS tanısı ile takip edilen 810 hastanın dosyaları incelendi. Bu 810 hastadan 451'inde HLA-B27 çalışılmış ve %75,4'ü (340) HLA-B27 pozitif idi. AS hastalarının klinik, laboratuvar bulguları, radyolojik özellikleri ve tedavileri dosyalardan ve hastane kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için 11.09.2018 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 18 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS for Windows 10.0 paket programı kullanıldı. Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma ve medyan (Q1-Q3) olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro-Wilk's testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t-testi analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson ki-kare, Yates ki-kare, Fisher kesin (exact) ki-kare ve Pearson kesin (exact) ki-kare analizleri kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0,05$ değeri kriter olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmada toplam 451 AS hastası retrospektif olarak incelendi. Hastaların %72,3'ü erkek, yaş ortalaması 40 (35-50), semptomların başlama yaşı 24 (20-31), tanı yaşı 30,50 (24-38) ve tanıda gecikme süresi 48 ay (18-108) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 451 AS hastasının %24,6'sı HLA-B27 negatif (n=111), %75,4 ü ise HLA-B27 pozitif (n=340).

HLA-B27 negatif grupta hastaların %68'i (n=76) erkekti, HLA-B27 pozitif grupta ise %73,5'i (n=250) erkek idi (p=0,317). Ortalama yaş, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında benzerdi (sırasıyla; 41,0 (34,5-51,0) vs. 40,0 (34,0- 50,0), p=0,692; 26,0 (22,0-35,0) vs. 24,0 (20,0-32,0), p=0,059; 30,0 (26,0-40,0) vs. 30,0 (23,0-37,0), p=0,157; 36,0 (22,5-72,0) vs. 48,0 (18,0-120); p=0,248) (Tablo 1).

Spondiloartropati (SpA) bulgularından inflamatuvar bel ağrısı tüm hastalarda %90,9, HLA-B27 negatif grupta %87,4 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %81,2 oranında görüldü (p=0,065). Periferik eklem tutulumu, entezit, daktilit ve psöriazis görülme oranı HLA-B27 pozitif hasta grubunda daha sıklı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla; p=0,582, p=0,794, p=0,738 ve p=0,950). Üveit, hasta grubunda %11,7, HLA-B27 pozitif grupta %14,2 oranında izlenirken HLA-B27 negatif hasta grubunda bu oran %4,5 idi (p=0,010). HLA-B27 negatif grupta inflamatuvar barsak hastalığı %7,2 oranında görülürken, HLA-B27 pozitif grupta %1,2 oranında görüldü (p=0,002). Hastaların SpA bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF), HLA-B27 negatif grupta pozitif gruba göre belirgin fazlaydı, ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (%7,2 vs. %3,5, p=0,114).

Tablo 1. HLA-B27 negatif ve pozitif grupların demografik özelliklerinin ve klinik bulgularının karşılaştırılması

	HLA-B27			p
	Tüm hastalar	Negatif	Pozitif	
Erkek n, (%)	326 (72,3)	76 (68,5)	250 (73,5)	0,317*
	Ortalama (\pm standart sapma) Medyan (Q1-Q3)			p**
Yaş (yıl)	42,53 \pm 11,55 40 (35-50)	42,8 \pm 11,3 41,0 (34,5-51,0)	42,5 \pm 11,7 40,0 (34,0-50,0)	0,692
Semptomların başlama yaşı (yıl)	26,84 \pm 9,82 24 (20-31)	28,3 \pm 9,51 26,0 (22,0-35,0)	26,4 \pm 9,90 24,0 (20,0-32,0)	0,059
Tanı yaşı (yıl)	31,49 \pm 10,44 30,50 (24-38)	32,4 \pm 9,53 30,0 (26,0-40,0)	31,2 \pm 10,7 30,0 (23,0-37,0)	0,157
Tanıda gecikme süresi (ay)	76,82 \pm 88,57 48 (10-108)	56,6 \pm 57,8 36,0 (22,5-72,0)	82,9 \pm 95,3 48,0 (18,0-120)	0,248

*Pearson ki-kare testi, **Mann-Whitney U testi

Tablo 2. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasında spondiloartropati bulgularının sıklık dağılımı

	HLA-B27			p
	Tüm hastalar n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
İnflamatuvar bel ağrısı	373 (82,7)	97 (87,4)	276 (81,2)	0,065****
Periferik eklem tutulumu	102 (22,6)	23 (20,7)	79 (23,2)	0,582*
Entezit	33 (7,3)	7 (6,3)	26 (7,6)	0,794**
Daktilit	12 (2,7)	2 (1,8)	10 (2,9)	0,738***
Psöriazis	35 (7,7)	8 (7,2)	27 (8,0)	0,950*
Üveit	53 (11,7)	5 (4,5)	48 (14,2)	0,010*
İnflamatuvar barsak hastalığı	12 (2,7)	8 (7,2)	4 (1,2)	0,002*

Not: İnflamatuvar bel ağrısı HLA-B27 negatif grupta 101, pozitif grupta 308 hasta dosyasında kayıtlıydı, diğer SpA bulguları ise negatif grubun tamamında, pozitif grupta 338 kişide kayıtlı idi.

*Pearson ki-kare testi, **Yates ki-kare testi, ***Fisher kesin (exact) ki-kare testi, ****Pearson kesin (exact) ki-kare testi

İlk başvuruda ve son C-reaktif protein (CRP) düzeyi yüksek olan hasta sayısı gruplar arasında fark göstermedi [sırasıyla 35 (%87,5) vs. 125 (%86,8), p=1,0, 74 (%69,2) vs. 211 (%65,7), p=0,515]. HLA-B27 negatif ve pozitif hasta grubunda ilk ve son başvuru CRP değerleri karşılaştırıldığında fark saptanmadı (sırasıyla ilk CRP; 1,47±1,30 vs. 1,46±1,29, p>0,05, son CRP 0,86±0,88 vs. 0,86±0,92, p>0,05) (CRP için normal aralık 0-0,334 mg/dL).

Ailede SpA öyküsü HLA-B27 pozitif grupta %22,5, HLA-B27 negatif grupta %8,1 idi (p=0,01).

Radyografik sakroiliit, HLA-B27 negatif grupta %82,9, HLA-B27 pozitif grupta %81,3 oranında görüldü (p=0,304). Çalışmaya dahil olan 451 hastadan toplam 176 kişiye sakroiliak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmıştı ve HLA-B27 negatif grupta %50,5, HLA-B27 pozitif grupta %30,2 oranında akut sakroiliit bulguları saptandı (p<0,0001). Her iki gruptaki hastaların başlangıç ve güncel tedavileri karşılaştırıldığında 2 grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 3). Tüm grupta 29 hastada (%6,4) tümör nekrozis faktör inhibitörleri herhangi bir nedenle kesilmiş olup gruplar arasında fark olmadığı gözlemlendi [7 (%6,3) vs. 22 (%6,4), p>0,05].

Tartışma

Çalışmaya dahil edilen 451 AS hastasının 340'ı (%75,4) HLA B27 pozitif idi. HLA-B27 pozitif hasta grubunda üveit ve inflamatuvar barsak hastalığı daha sık görülürken cinsiyet, yaş, semptomların başlama yaşı, tanı yaşı ve tanıda gecikme süresi, radyografik sakroiliit sıklığı ve tedavi tercihleri gruplar arasında farklılık göstermedi.

Tablo 3. HLA-B27 negatif ve pozitif gruplar arasındaki tedavi sıklık dağılımı

	HLA-B27			p
	Tüm hastalar n (%)	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	
Başlangıç tedavisi				0,898*
NSAİİ	195 (43,2)	48 (48,0)	147 (47,3)	
DMARD	216 (47,8)	52 (52,0)	164 (52,7)	
Güncel tedavi				0,285*
Kullanmıyor	25 (5,5)	7 (6,3)	18 (5,4)	
NSAİİ	149 (33,0)	39 (35,1)	110 (33,0)	
DMARD	88 (19,5)	15 (13,5)	73 (21,9)	
Biyolojik ajan	182 (40,3)	50 (45,0)	132 (39,6)	

*Pearson ki-kare testi, DMARD: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç, NSAİİ: Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar

Daha önce yurtdışında yapılan bazı çalışmalarda AS hastalarında HLA-B27 pozitiflik oranı %81,5'in üzerinde saptanmıştır.^[7-9] Mekhola ve ark.'nın^[10] yaptığı çalışmada HLA-B27 %77,4 pozitif saptanmıştır. Ülkemizde Gunal ve ark.^[2] tarafından yapılan çalışmada ise bu oran %70 olarak saptanmıştır ve bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. HLA-B27 sıklığının çalışmalarda farklılık göstermesi, toplumların çevresel ve genetik farklılıklarıyla açıklanabilir.

Erkek AS hastalarında daha sık HLA-B27 pozitifliği olduğunu saptayan çalışmalar^[11] olmasına rağmen literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi HLA-B27 ile cinsiyet arasında ilişki saptayamayan çalışmalar da vardır.^[7,8,12,13] Son yıllarda, AS'nin artık kadınlarda da yüksek oranda izlendiği ve erkek ile kadın arasında anlamlı bir fark olmadığı ortaya konulmuştur. AS'nin erkeklerde daha sık olduğu söylenebile bu farkın tek sorumlusunun HLA-B27 olmadığı düşünülebilir.

Literatürdeki birçok çalışmada, HLA-B27 negatif AS hastaları daha geç tanı yaşı ile ilişkilendirilmiştir.^[4,14,15] Çalışmamızda, HLA-B27 negatif hasta grubunda semptomların başlama yaşı daha geç olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yang ve ark.'nın^[12] çalışmasında da, bizim çalışmamızdaki gibi, HLA-B27 pozitif hastalarda daha genç başlangıç yaşı görülsede, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fırat ve ark.'nın^[16] Türkiye'de yapmış olduğu bir çalışmada da, semptomların başlangıç yaşı ile HLA-B27 arasında ilişki bulunamamıştır. Zhang ve ark.'nın^[11] yaptığı 4.400 SpA hastasını içeren seride ise HLA-B27 pozitif hastalarda tanı yaşı daha genç, hastalık süresi daha uzun olarak saptanmıştır.

HLA-B27 negatif AS hastalarında tanı gecikmesinin daha uzun olduğu çalışmalar mevcuttur.^[4,11,14,17] Ancak bizim gibi tanıda gecikme süresi ile HLA-B27 arasında ilişki saptayamamış başka çalışmalar da bulunmaktadır.^[8,14,16] HLA-B27 pozitif bireylerde aile öyküsü daha sık

görülmeyle beraber, bunun semptomların erken tanınması veya erken tanı koyulmasına yardımcı olduğu gösterilemedi. Belki de bunun bir nedeni, hala AS farkındalığının yeterince oluşmamasındandır.

Çalışmamızda, literatürde yer alan çalışmalara benzer şekilde üveit insidansı belirgin olarak HLA-B27 pozitif grupta fazlaydı.^[11,18-21] HLA-B27 ile ilişkili üveit, yaygın görülen, nispeten genç hastaları etkileyen ve tipik olarak tekrarlayan inflamasyon atakları ve potansiyel olarak görmeyi tehdit eden oküler komplikasyonları nedeniyle önemlidir. Ayrıca, oftalmolog ve dahiliyeciler için, HLA-B27 ile ilişkili akut anterior üveit de ekstraoküler inflamatuvar hastalıklarla anlamlı ilişkisi nedeniyle önemlidir.^[22] Akut anterior üveit, tüm olguların yaklaşık %90'ını oluşturan en yaygın üveit formudur. Tüm akut-anterior üveit olgularının yarısı HLA-B27 pozitifdir. HLA-B27 pozitif akut anterior üveitli hastaların yaklaşık %50'sinde takipleri sırasında SpA gelişirken, SpA tanısı alan hastaların yaklaşık %25'inde akut anterior üveit gelişir.^[23] Akut anterior üveit gelişen hastalarda, HLA-B27 sistemik hastalık tanısı koymada yardımcı olabilir.

FMF, HLA-B27 negatif hastalarda daha sık saptandı. Ancak biliyoruz ki FMF hastalarında sakroiliit FMF'nin bir klinik bulgusu olarak da ortaya çıkabilir.^[24] Belki de bizim HLA-B27 negatif AS olarak değerlendirdiğimiz FMF hastalarının bir kısmı da FMF ilişkili spondilit olabilir.

HLA-B27 negatif hastalarda inflamatuvar barsak hastalığını daha sık saptayan az sayıda çalışma mevcuttur.^[8,17,25] HLA-B27 pozitif 908 hasta ve HLA-B27 negatif 90 AS hastasını içeren Feldtkeller ve ark.'nın^[14] yaptığı büyük bir araştırma, inflamatuvar barsak hastalığı prevalansını sırasıyla %9 ve %20 olarak bulmuştur. Biz de literatüre benzer şekilde, HLA-B27 negatif grupta inflamatuvar barsak hastalığı sıklığını belirgin olarak daha fazla saptadık.

Çalışmamızda ailede SpA görülme sıklığı HLA-B27 pozitif grupta anlamlı olarak fazlaydı. Zhang ve ark.'nın^[11] çalışmasında da HLA-B27 pozitif bireylerde aile öyküsünün daha sık olduğu saptanmıştır. HLA-B27 ile aile ilişkisi derecesinin incelendiği bir çalışmada, ailede AS öyküsü, hem beyaz hem Asyalı hastalarda, hem 1. hem de 2. derece akrabalarda HLA-B27 taşıyıcılığı ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.^[26] Bizim çalışmamızda da, ailede SpA görülme sıklığı hem 1. derece hem 2. derece hem de 1. ve 2. derece akraba birlikteliğinde anlamlı olarak HLA-B27 ile ilişkiliydi. HLA-B27'nin hastalığın patogenezi üzerindeki genetik yük katkısı göz önüne alındığında bu sonuçlar beklenen şekildedir.

AS tanılı hastaların %39'unda sakroiliak MRG değerlendirmesi yapılmıştır. AS tanısı koymak için direk grafi yeterli olabilir, ancak dış merkezden yönlendirilen hastaların bir kısmı çekilmiş sakroiliak MRG ile kliniğimize başvurmuştur. Bir grup hastada ise hastalık aktivitesi net değerlendirilemediği için özellikle biyolojik ilaç kullanımını açısından MRG ihtiyacı olmaktadır.

Çalışmamızda, HLA-B27 negatif ve pozitif AS hastaları arasında ne başlangıç tedavisinde ne de güncel tedavide fark saptanmadı ve tedavi rejimi seçimi ve değiştirilmesinde HLA-B27'nin etkisi olmadığı saptandı. Benzer şekilde Omar ve ark.'nın^[7] AS hastalarında HLA-B27'nin hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtında rolünün incelendiği çalışmalarında, HLA-B27 pozitifliği veya negatifliğinin tedavi rejimi kararını (biyolojik ve non-biyolojik) etkilemediği tespit edilmiştir. Pratikte de tedavi seçimi hastanın kliniği göz önünde bulundurularak yapılır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Retrospektif tasarımı ve bu nedenle BASDAI gibi hastalık aktivite ölçütlerinin kaydedilmemiş olması çalışmamızın sınırlayıcı özelliğidir.

Sonuç

AS patogenezi, HLA-B27 dışında başka genetik polimorfizmlerin olduğu bilinmektedir. Klinik farklılıkların bir kısmı bu genetik farklılıklardan kaynaklanabilir. Ancak, HLA-B27 negatif ve pozitif AS hastalarının benzer bulgulara sahip olduğunu gösteren yeni çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışma, AS'nin klinik bulgularında HLA-B27'nin çok fazla belirleyici olmadığını ortaya koymuş olup, HLA-B27 geninin AS'nin klinik bulgular ve seyrine olan etkisinin yeniden değerlendirilmesi için teşvik edicidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için 11.09.2018 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 18 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

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

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Gran J, Teisberg P, Olaisen B, Thorsby E, Husby G. HLA-B27 and allotypes of complement components in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1984;11:324-6.
2. Gunal EK, Sarvan FO, Kamali S, et al. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients from Turkey. *Joint Bone Spine* 2008;75:299-302.
3. Garcia-Montoya L, Gul H, Emery P. Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Res* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1512. doi: 10.12688/f1000research.14956.1
4. Akkoç N, Yarkan H, Kenar G, Khan MA. Ankylosing spondylitis: HLA-B* 27-positive versus HLA-B* 27-negative disease. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:26.
5. 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.
6. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al The development of Assessment of Spondyloarthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777-83.
7. Omar D, Qian M, Almansoub HA, Dong L. The role of HLA B27 in the treatment response, functional limitation and disease activity in ankylosing spondylitis patients. *Euro J Biomed Pharma Sci* 2019;6:537-44.
8. Arévalo M, Masmitjà JG, Moreno M, et al. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONSER database. *Arthritis Res Ther* 2018;20:221.
9. Chen B, Li J, He C, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Mol Med Rep* 2017;15:1943-51.
10. Mekhola MH, Chowdhury MAJ, Ahmed MS, Khan AH, Paul S. Frequency of HLA-B27 gene among patients with ankylosing spondylitis and its consequences on clinical manifestation. *Bridem Med J* 2019;9:188-92.
11. Zhang S, Wang Y, Peng L, et al. Comparison of clinical features in HLA-B27 Positive and negative patients with axial spondyloarthritis: results from a cohort of 4,131 patients. *Front Med (Lausanne)* 2020;23;7:609562.
12. Yang M, Xu M, Pan X, et al. Epidemiological comparison of clinical manifestations according to HLA-B* 27 carrier status of Chinese Ankylosing Spondylitis patients. *Tissue Antigens* 2013;82:338-43.
13. Jung Y-O, Kim I, Kim S, et al. Clinical and radiographic features of adult-onset ankylosing spondylitis in Korean patients: comparisons between males and females. *J Korean Med Sci* 2010;25:532-5.
14. Feldtkeller E, Khan M, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheum Int* 2003;23:61-6.
15. Wu Z, Lin Z, Wei Q, Gu J. Clinical features of ankylosing spondylitis may correlate with HLA-B27 polymorphism. *Rheum Int* 2009;29:389-92.
16. Fırat SN, Yazıcı A, Yılmaz B, Coşan F, Savlı H, Cefle A. Low frequency of HLA-B27 in ankylosing spondylitis and its relationship with clinical findings in patients from Turkey. *Eur J Rheumatol* 2017;4:268.
17. Chung HY, Machado P, Van Der Heijde D, d'Agostino M-A, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1930-6.
18. Jung J, Bang CH, Seok H, Choi SJ, Song GG. Clinical findings of Ankylosing Spondylitis with and without Human Leukocyte Antigen (HLA)-B27 and HLA-B51. *Ann Acad Med Singap* 2019;48:321-9.
19. Abdulhadi MM, Al-Musawi BM, Al-Osami MH. Molecular and serologic Detection of HLA-B27 among ankylosing spondylitis patients with some clinical correlations. *Iraqi Postgrad Med J* 2018;17:261-70.
20. Lin H, Gong Y-Z. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017;37:1267-80.
21. Gouveia EB, Elmann D, Morales MS. Ankylosing spondylitis and uveitis: overview. *Rev Bras Rheumatol* 2012;52:749-56.
22. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 2005;50:364-88.
23. Wakefield D, Chang JH, Amjadi S, et al. What is new HLA-B27 acute anterior uveitis? *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:139-44.
24. Yazici A, Ozdemir Isik O, Temiz Karadag D, Cefle A. Are there any clinical differences between ankylosing spondylitis patients and familial Mediterranean fever patients with ankylosing spondylitis? *Int J Clin Pract* 2021;75:e13645.
25. Linszen A. B27+ disease versus B27- disease. *Scand J Rheumatol Suppl* 1990;87:111-8; discussion 118-9.
26. van Lunteren M, Sepriano A, Landewé R, et al. Do ethnicity, degree of family relationship, and the spondyloarthritis subtype in affected relatives influence the association between a positive family history for spondyloarthritis and HLA-B27 carriership? Results from the worldwide ASAS cohort. *Arthritis Res Ther* 2018;20:166.

Fracture risk and associated factors in the elderly patients with ankylosing spondylitis

Yaşlı ankilozan spondilitli hastalarda kırık riski ve ilişkili faktörler

① Nuh Atas¹, ② Burcu Candemir², ③ Murat Torgutalp³, ④ Hakan Babaoğlu¹, ⑤ Hasan Satış¹, ⑥ Reyhan Bilici Salman¹, ⑦ Hazan Karadeniz¹, ⑧ Aslıhan Avanoğlu Güler¹, ⑨ Gülşah Atbiner Eroğlu⁴, ⑩ Berna Göker¹, ⑪ Mehmet Akif Öztürk¹, ⑫ Abdurrahman Tufan¹ ⑬ Şeminur Haznedaroğlu¹,

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

²Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Geriatrics, Ankara, Turkey

³Ankara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

⁴Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

Abstract

Objective: Osteopenia/osteoporosis and fractures are important health problems in ankylosing spondylitis (AS). Although these problems have been extensively investigated in young adult patients with AS, data are limited in the elderly patients. The aim of this study is to investigate the fracture risk and associated factors and frequency of low bone mineral density (BMD) in the elderly patients with AS.

Methods: We enrolled 20 elderly patients (≥65 years) with AS and 21 age-sex matched controls. All patients fulfilled the modified New York criteria for AS. Dual-energy X-ray absorptiometry was used for the measurement of BMD and the Fracture Risk Assessment Tool for the calculation of fracture risk. Demographic data, clinical characteristics and radiographic features were recorded. Patients with conditions associated with secondary osteoporosis and those with a history of biologic agent use were excluded.

Results: The frequency of osteoporosis was 35% in the elderly patients with AS and 4.8% in controls (p=0.034). The frequency of low BMD (osteopenia and/or osteoporosis) was higher in patients with AS (14/20, 70%) than controls (8/21, 38%) at femoral neck (p=0.041), while there was no significant difference at total hip and lumbar spine. The major osteoporotic and hip fracture risk were similar between the patients with AS and controls. C-reactive protein (CRP) was independently associated with both major osteoporotic [odds ratio (OR): 0.969; 95% confidence interval (CI) 95% 0.61-1.32; p=0.001] and hip (OR: 0.775; 95% CI 0.47-1.08; p<0.001) fracture risks in the patients with AS.

Conclusion: Low BMD was more common in the elderly patients with AS compared to controls. High CRP was an independent predictor of 10-year fracture risk. Effective preventive strategies for fractures should be determined in the elderly AS patients with high CRP.

Keywords: Ankylosing spondylitis, elderly, fracture risk, CRP, bone mineral density

Öz

Amaç: Osteopeni/osteoporoz ve kırıklar ankilozan spondilitli (AS) görülebilen önemli problemlerdir. Genç AS hastalarında bu problemler yoğun olarak çalışılmışken, yaşlı AS hastalarında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada, yaşlı AS hastalarında kırık riski ve ilişkili faktörleri ve düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY) sıklığını araştırdık.

Yöntem: Bu çalışmaya 20 yaşlı (≥65 yaş) AS hastası ve 21 yaş/cinsiyet olarak eşleştirilmiş kontrol grubu dahil edildi. Bütün AS hastaları modifiye New York kriterlerini karşılamaktaydı. KMY ölçümü için çift X-ışınli absorpsiyometri, kırık riski hesaplanması için ise Kırık Riski Değerlendirme Aracı kullanıldı. Hastaların demografik, klinik ve radyografik özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: Osteoporoz oranı yaşlı AS hastalarında %35, kontrol grubunda ise %4,8 idi (p=0,034). Düşük KMY (osteopeni ve/veya osteoporoz) oranı AS hastalarında (14/20, %70) femur boyun bölgesinde, kontrol grubuna (8/21, %38) göre daha yüksek iken (p=0,041), lomber vertebra ve total kalça ölçümlerinde anlamlı fark görülmedi. Majör osteoporotik ve kalça kırık riski her iki grupta da benzer idi. C-reaktif protein (CRP), yaşlı AS hastalarında hem majör osteoporotik [odds oranı (OR): 0,969; %95 güven aralığı (GA) 0,61-1,32; p=0,001] hem de kalça kırık riski (OR: 0,775; %95 GA 0,47-1,08; p<0,001) için bağımsız bir risk faktörüydü.

Sonuç: Düşük KMY yaşlı AS hastalarında kontrollere göre daha sıkı. CRP, 10 yıllık kırık riskinin bağımsız bir risk faktörü olup, yüksek CRP'li yaşlı AS hastalarında kırıklar için etkin önleyici stratejilerin geliştirilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, yaşlılık, kırık riski, CRP, kemik mineral dansitesi

İletişim / Correspondence:

Nuh Atas MD, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

Tel.: +90 416 216 10 15 E-posta: nuh_atas@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5880-4974

Geliş Tarihi/Received: 11.04.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 22.06.2021

Atıf / Cite this article as: Atas N, Candemir B, Torgutalp M, Babaoğlu H, Satış H, Bilici Salman R, Karadeniz H, Avanoğlu Güler A, Atbiner Eroğlu G, Göker B, Öztürk MA, Tufan A, Haznedaroğlu Ş. Fracture risk and associated factors in the elderly patients with ankylosing spondylitis. Ulus Romatol Derg 2021;13(2):59-65

©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

Ankylosing spondylitis (AS) is a potentially disabling, chronic inflammatory disease of the spine and sacroiliac joints, usually presenting with inflammatory back pain.^[1] The onset of signs and symptoms are generally in the third decade of life and men are more commonly affected.^[2,3] In progressive disease, the fusion of spine, which results in bamboo spine, can be observed. AS has many comorbid diseases and extraarticular manifestations including psoriasis, uveitis, inflammatory bowel disease, ischemic heart disease, conduction defects and amyloidosis.^[4] In addition, osteoporosis and increased fracture risk are other two conditions which are frequently observed in AS.^[5-7]

Osteoporosis is a skeletal disease characterized by low bone mass, microarchitectural deterioration, decreased skeletal strength and increased risk of fractures.^[8] The diagnosis of osteoporosis is based on bone mineral density (BMD) which is measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA).^[9] Previous studies showed a significantly increased risk of vertebral fractures in AS, whereas the increase in risk of hip fracture was not significant.^[10-12] Low BMD and osteoporosis which may be due to chronic inflammatory process are the main determinants of bone fragility, but their precise role on fracture risk in AS still needs to be established.

All fractures are burdensome associated with pain, disability, decrease in quality of life, physical and social function, need for assistance care and high financial cost.^[13,14] Fractures may lead to many complications according to their location. Vertebral fractures may lead to hyperkyphosis, severe neurologic complications and mortality in patients with AS.^[15,16] Hip fractures generally require hospitalization and are associated with increased mortality.^[17] Therefore, the evaluation of fracture risk in AS will improve the management of the disease. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) has been developed to calculate fracture risk of patients. Fractures are more challenging for the elderly population due to age-related problems and increased comorbidities. Although AS is more prevalent in young populations, AS becomes an important health issue in the elderly population with better management and increase in the aging population. To the best of our knowledge, studies evaluating the fracture risk in the elderly patients with AS were not published previously. In this study, we aimed to investigate the fracture risk which was predicted by FRAX tool and associated factors in the elderly patients with AS.

Materials and Methods

Patients and Study Design

We retrospectively reviewed the medical records of patients with AS who were followed at the outpatient

tertiary rheumatology clinic between January 2016 and January 2020. Inclusion criteria were fulfilling the New York criteria for AS,^[18] the presence of DEXA measurement of BMD for total hip, femoral neck and lumbar spine, and being ≥ 65 years of age at the time DEXA scanning. History of fragility fracture, previous treatment with biologic agents and bisphosphonates prior to DEXA measurement, hyperparathyroidism, diabetes mellitus, chronic renal diseases (glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m² or renal damage longer than 3 months), a previous history of glucocorticoid treatment (equivalent of ≥ 5 mg/day prednisolone) longer than 3 months prior to DEXA or use of any dose glucocorticoid at the time of DEXA scanning, having any comorbidity which was defined in FRAX tool as a risk factor of secondary osteoporosis including osteogenesis imperfecta, hyperthyroidism, hypogonadism, premature menopause (< 45 years), chronic malabsorption or malnutrition and chronic liver disease were exclusion criteria. Twenty patients with AS were eligible for our study. We recruited 21 suitable consecutive controls that applied the outpatient geriatric clinics, and all of them had DEXA scanning of total hip, femoral neck and lumbar spine and none of them had any comorbidity leading to secondary osteoporosis.

Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients, including gender, age, smoking status, alcohol consumption, time from diagnosis, medications, comorbidities, HLA B27 status, vitamin D, creatinine and alanine aminotransferase levels at the same day or in the previous 1 month (if which one is available) of DEXA scanning, were recorded. We also recorded the median scores of Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Metrological index (BASMI) and median levels of erythrocyte sedimentation ratio (ESR) and C-reactive protein (CRP) in the previous one year of DEXA scanning. If patients had any infection, the concomitant CRP and ESR tests were excluded. This study was approved by Gazi University Ethical Committee (approval no: 2019-280), and it was conducted in accordance with the 1975 Helsinki Declaration. Informed consent was obtained from all participants.

Radiological Assessment

Bilateral cervical and lumbar radiographs were used for the evaluation of syndesmophytes and calculation of the modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal score (mSASSS). Sacroiliitis sum score (SSS) (range 0-8) was calculated as the sum of the left and right sacroiliac joint grades on plain radiographs in accordance with the

modified New York criteria.^[18] The time difference between radiographs and DEXA scanning was ranged from 1 to 9 months.

Measurements of BMD and Fracture Risk Assessment

BMD of total hip, femoral neck and lumbar spine (anterior-posterior, L1-L4) were measured using DEXA scanner. All measurements were performed on two machines which had the same brand (Hologic Horizon WI Bone Densitometer, USA). T-score and/or g/cm^2 were used for the expression of BMD. The World Health Organization diagnostic criteria were used for the definition of normal BMD (T-score ≥ -1 standard deviation), osteopenia ($-2.5 < T\text{-score} < -1.0$) and osteoporosis (T-score ≤ -2.5).^[19,20] The T-score was derived using the Third National Health and Nutrition Examination Study (NHANES III) data.^[21] We defined low BMD as a T-score ≤ -1.0 , which includes both osteopenia and osteoporosis.

The FRAX is an internet based tool (available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX>) that calculates the 10-year probabilities of major osteoporotic fracture (hip, clinical vertebral, wrist or humerus) and hip fracture. FRAX score is calculated from following risk factors; age, sex, body mass index (BMI), previous fragility fracture, current smoking status, history of parental hip fracture, alcohol use, glucocorticoid use, rheumatoid arthritis, secondary osteoporosis (type I diabetes, osteogenesis imperfecta, untreated long-standing hyperthyroidism, premature menopause, hypogonadism, malabsorption, chronic malnutrition and chronic liver disease). The femoral neck is the only validated skeletal region for use with FRAX and can be used optionally in FRAX to increase fracture risk prediction.^[22] A Turkish FRAX model is currently available. In our study, FRAX tool was used for the calculation of probability of osteoporotic fracture. BMD of femoral neck which was expressed as T-score was also used in FRAX.

Statistical Analysis

The numerical variables were investigated by using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Shapiro-Wilk's test) for evaluating the normality of distribution. Categorical variables were presented as numbers and percentages, and continuous variables were presented with mean \pm standard deviation or median [interquartile range (IQR)] according to their normality distribution, respectively. The chi-square test or Fisher's Exact test, where appropriate, was used to compare categorical variables in different groups. Group comparisons for continuous variables were performed by the Student's

t-test or Mann-Whitney U tests according to normality distribution. The Pearson/Spearman correlation coefficients were used to determine the relationship between variables that potentially affected hip and major osteoporotic fracture risks. In the multiple linear regression models, in which the predictor factors for hip and major osteoporotic fracture risks were assessed, sacroiliac sum score, CRP, and BASFI were used as independent factors according to the results of univariate analyses. The analyses were performed in SPSS version 15 (IBM, SPSS, Chicago, IL, USA) software and the statistical significance level was considered to be less than 0.05 for analyses.

Results

In this study, 20 elderly patients with AS (8 females and 12 males) and 21 control subjects (7 females and 14 males) were included. Age, sex, educational status, BMI and smoking habits were similar between two groups ($p > 0.05$, Table 1). The median (IQR) time from diagnosis was 27 (21-34) years. Two patients had a history of parenteral hip fracture and 6 subjects from both patient group and control group had hypertension.

The median (IQR) BASDAI, BASFI and BASMI scores were 3.3 (2.3-5.3), 3.1 (2-4.2), 5.4 (4-6.4), respectively. Seventeen (85%) patients were HLA B27 positive. Sixteen patients (70%) had syndesmophytes and the median (IQR) mSASSS score was 30 (14-43). The median (IQR) CRP level was above normal range, 6 mg/L (0-5 mg/L). The median (IQR) vitamin D levels of patients and control subjects were 21.5 (14.5-29) ng/mL and 20 (16-28) ng/mL, respectively (Table 1). Among the patients with AS, 15 of them had a vitamin D level < 30 ng/mL. All patients were treated with on demand non-steroidal antiinflammatory drugs and 6 of them received sulfasalazine treatment.

At all sites, the ratio of low BMD (osteopenia/osteoporosis) was more common in patients with AS, but the only statistically significant difference of low BMD between patients and controls was at femoral neck (Table 2). The ratio of total osteoporosis (a T-score ≤ -2.5 standard deviation at either the total hip, femoral neck or lumbar spine) was 35% in the patients with AS and 4.8% in the control group ($p = 0.034$). In the patients with AS, the ratios of osteoporosis for lumbar spine, femoral neck and total hip were 25%, 20% and 10%, respectively. The BMD (g/cm^2) of lumbar spine, total hip and femoral neck was positively correlated with BMI [($r = 0.649$, $p = 0.002$), ($r = 0.731$, $p < 0.001$) and ($r = 0.548$, $p = 0.012$), respectively]. When we compared patients with and without syndesmophytes, the median (IQR) lumbar spinal BMD was 1.001 (0.926-1.146) g/cm^2 vs 0.807 (0.764-0.842) g/cm^2 , ($p = 0.006$) and the median (IQR)

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with ankylosing spondylitis (AS) and control subjects

	Patients with AS (n=20)	Control subjects (n=21)	p-value
Sex, male	12 (60)	14 (66.7)	0.66
Age, years	66 (65-69)	68 (65-73)	0.12
BMI (kg/m ²), mean ± SD	26.4±4.7	27.8±3.5	0.28
Educational status			
4-8 years	5 (25)	2 (9.5)	0.38
8-12 years	9 (45)	10 (47.6)	
12-16 years	6 (30)	9 (42.9)	
Smoking	6 (30)	4 (19)	0.33
Family history of fracture	2 (10)	0 (0)	0.23
Vitamin D levels (ng/mL)	21.5 (14.5-29)	20 (16-28)	0.98
ALT (U/L)	17.5 (10.5-20.5)	16 (14-18.5)	0.91
Creatinine (mg/dL)	0.82±0.19	0.83 ± 0.16	0.73
Time from diagnosis (years)	27 (21-34)	-	-
Sacroiliitis sum score, median (min-max)	6 (5-8)	-	-
Presence of syndesmophyte	14 (70)	-	-
mSASSS	30 (14-43)	-	-
HLAB27 positivity	17 (85)	-	-
BASDAI	3.3 (2.3-5.3)	-	-
BASFI	3.1 (2-4.2)	-	-
BASMI	5.4 (4-6.4)	-	-
ESR (mm/h)	27.5 (13-36)	-	-
CRP (mg/L)	6 (2.3-8.7)	-	-
Medication			
NSAID, n	20		
Sulphasalazine, n	6		

lumbar spinal T-score was -0.850 (-1.475 to 0.500) vs -2.25 (-2.55 to -1.59), (p=0.019), respectively.

In the Spearman's correlation analysis, 10-year probability of hip fracture risk was negatively correlated with BMI (r=-0.465, p=0.039) and positively correlated with CRP (r=0.639, p=0.002) and SSS (r=0.554, p<0.011). Ten year probability of major osteoporotic fracture was negatively correlated with BMI (r=-0.698, p=0.001) and positively correlated with BASFI (r=0.446, p<0.049) and CRP (r=0.871, p<0.001) (Table 3). BASDAI was fairly correlated with 10-year probability of major osteoporotic fracture, but this correlation was not statistically significant. In the multiple linear regression analysis, only CRP was significantly associated with 10-year probability of major

Table 2. Comparison of bone mineral density and fracture risk between patients with ankylosing spondylitis (AS) and control subjects

	Patients with AS (n=20)	Control subjects (n=21)	p-value
Total hip T-score			
Low BMD [†] , n (%)	9 (45)	4 (19)	0.074
Femoral neck T-score			
Low BMD [†] , n (%)	14 (70)	8 (38)	0.041
Lumbar spine T-score			
Low BMD [†] , n (%)	11 (55)	7 (33)	0.162
10-year probability of major osteoporotic fracture, median (IQR)	4.3 (3.2-10.2)	3.4 (2.8-4.7)	0.095
10-year probability of hip fracture, median (IQR)	1.3 (0.65-2.65)	0.8 (0.5-1)	0.097

p<0.05 was considered statistically significant. BMD: Bone mineral density, IQR: Interquartile range

[†]Low BMD includes osteopenia and/or osteoporosis

Table 3. Correlations of parameters with 10-year probability of hip and major osteoporotic fracture

	10-year probability of hip fracture		10-year probability of major osteoporotic fracture	
	r	p-value	r	p-value
Age	0.256	0.276	0.180	0.448
Time from diagnosis	-0.217	0.358	-0.394	0.085
BMI	-0.465	0.039	-0.698	0.001
BASDAI	0.223	0.345	0.411	0.072
BASFI	0.230	0.329	0.446	0.049
BASMI	0.317	0.173	0.172	0.469
mSASSS	0.161	0.499	0.052	0.826
Sacroiliitis sum score	0.554	0.011	0.292	0.212
ESR	0.152	0.523	0.386	0.093
CRP	0.639	0.002	0.775	<0.001
Vitamin D	-0.217	0.358	-0.097	0.685

p<0.05 was considered statistically significant. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional index, BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Metrological index, BMI: Body mass index, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, mSASSS: Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal score

osteoporotic [odds ratio (OR): 0.969; 95% confidence interval (CI) 95% 0.61-1.32; p=0.001] and hip (OR: 0.775; 95% CI 0.47-1.08; p<0.001) fracture risks (Table 4).

Discussion

In this study, we investigated the low BMD, fracture risk and factors associated with fracture risk in the elderly patients with AS. To our knowledge, this is the first study which assessed the fracture risk by using FRAX tool in the elderly patients with AS.

The rate of low BMD between patients with AS and control group was different according to the site of DEXA

Table 4. Variables associated with 10-year probability of major osteoporotic and hip fracture

Variables	Major osteoporotic fracture risk [†]			Hip fracture risk [‡]		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
CRP	0.969	0.61 to 1.32	0.001	0.775	0.47 to 1.08	<0.001
SSS	-	-	-	0.398	-0.60 to 1.40	0.413
BASFI	0.325	-0.56 to 1.21	0.448	-	-	-

p<0.05 was considered statistically significant. BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Functional index, CI: Confidence interval, CRP: C-reactive protein, OR: Odds ratio, SSS: Sacroillitis sum score

[†]R²: 0.739

[‡]R²: 0.639

scanning. At lumbar spine and total hip, there was no significant difference, while at femoral neck, patients with AS had a higher ratio of low BMD. The indifference of low BMD at lumbar spine may be related to structural features. Structural damage, such as periosteal bone formation and syndesmophytes, may affect DEXA measurements in the elderly patients with longstanding disease^[23] and as a result, a high BMD may be measured by DEXA in spite of the presence of low BMD. In our study, the higher scores of BMD in patients with syndesmophytes versus without syndesmophytes also support this hypothesis. Another factor may be related to technical factors. In a recent study, BMD of lumbar spine was compared between posterior-anterior (PA) and lateral projections of DEXA and lateral projection detected more patients with low BMD than PA projection.^[24] The similar proportion of low BMD at total hip between patients and controls may also be related to structural changes. In a study with a 5-year follow-up of patients with AS, BMD decreased at the femoral neck while increased at the total hip and lumbar spine both for lateral and AP projections.^[25] Hip joints are frequently involved extraaxial joints^[26] in AS and it may be postulated that arthritic changes in long-term disease may interfere with DEXA measurement of total hip. When we take into account the high structural damage in the elderly AS patients with longstanding disease, DEXA assessment of femoral neck may be better for the evaluation of BMD.

The frequency of osteoporosis has been frequently investigated in non-geriatric patients with AS. In a recent meta-analysis, the range of total osteoporosis (hip and/or spinal), femoral neck and lumbar spine osteoporosis in patients with AS (range of mean age; 28 to 52 years) was 11.7-34.4%, 6.4-16.8% and 11.6-19.1%, respectively. In our study, the ratio of total osteoporosis (hip and/or spinal) was similar with the highest value of the range, while the ratio of femoral neck and spinal osteoporosis was higher than the ranges in their counterpart sites of this meta-analysis.

In addition, steroid use and comorbidities such as chronic liver disease, kidney disease and inflammatory bowel disease, which are important risk factors for osteoporosis, had been reported in many studies of this meta-analysis.^[27] Vitamin D deficiency was also high (range: 26% to 76%) as in our study. We observed that both patients with AS and controls had low vitamin D levels, which may have important effects on bone health. Therefore, vitamin D levels should be checked regularly and appropriate supplementation should be given in the elderly patients with AS.

The 10-year major osteoporotic and hip fracture risk were higher in patients with AS, but it was not statistically significant. In the elderly patients with AS, major osteoporotic fracture risk was correlated with BASFI, BMI and CRP, while hip fracture risk was correlated with CRP, BMI and SSS. In the multilinear regression analysis, CRP was the only parameter that was associated with both major osteoporotic and hip fracture risk.

There are controversial data about the impact of BMI on fracture risk. Traditionally, low BMI has been recognized as an important risk factor for fragility fracture. This increased risk may be related to many factors including low BMD, increased fall risk due to muscle weakness and decreased soft tissue that protect bones from impact forces.^[28] In early studies high BMI was protective against fragility fracture,^[29-31] but more recent studies suggest that higher BMI may be a significant risk factor for fracture, especially at locations other than hip.^[32-34] In another study that investigated the effect of BMI on fracture risk, no direct effect of BMI on fracture risk was observed. The association between fracture risk and BMI was largely mediated by femoral neck BMD in both genders and without BMD, the contribution of BMI to fracture prediction was low.^[35] In our study, BMI was positively correlated with BMD of all sites including femoral neck, but in multivariate analysis, there was no significant association between BMI and 10-year major osteoporotic and hip fracture risk.

CRP is an acute phase reactant that increases during systemic inflammation. CRP has a good correlation with BMD.^[36,37] Under inflammatory conditions, IL-6 and tumor necrosis factor alpha related osteoclastogenesis may lead to generalized osteoporosis.^[38] In our study, high CRP was significantly associated with both major osteoporotic fracture and hip fracture risk. This significant association shows the important impact of ongoing systemic inflammation on fracture risk. Therefore, the elderly AS patients with high CRP should be followed carefully for fracture risk and if patients are also clinically active in addition to high CRP, by considering risk-benefit ratio, more intensive treatment may be postulated to decrease fracture risk in this age group.

Sacroiliitis also has an effect on BMD and fracture risk. Severity of sacroiliitis was associated with major osteoporotic and hip fracture risk in axSpA patients with low BMD.^[39,40] Sacroiliitis reflects the cumulative inflammation of disease. In our study, we used SSS which scores the severity of radiographic sacroiliitis. In correlation analysis, SSS was correlated with hip fracture risk, but in multivariate analysis, SSS was not significantly associated with hip fracture.

Study Limitations

Our study has some limitations. The number of patients was relatively low. There are many reasons for low number of patients. First, the prevalence of AS is highest at the ages of 30-39 years and the prevalence decreases with age; therefore, the elderly patients with AS constitute a small proportion of AS cases.^[41] Second, AS patients had a long duration of disease and some of them had used corticosteroids (mostly due to misdiagnosis of other rheumatologic disease such as rheumatoid arthritis) and biologic agents were excluded from the study. Third, when we consider the advanced age of patients, some of them had comorbid diseases that might affect BMD and were also excluded. Another limitation is related to FRAX tool. Although FRAX includes RA as a risk factor in the calculation of fracture risk, AS is not included in the calculation. The prevalence of osteoporosis in AS seems to be high; therefore, FRAX may underestimate the fracture risk in AS. In addition, the time from diagnosis was negatively correlated with the risk of fracture risk, this situation may be related to the exclusion of patients with fractures, who might have a longer duration of diagnosis.

Conclusion

The prevalence of low BMD was high among the elderly patients with AS and high CRP levels were a significant risk factor for both major osteoporotic and hip fractures. We recommend further research for the definition of other risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures and improvement of strategies for fracture prevention in the elderly AS patients with high CRP.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Gazi University Ethical Committee (approval no: 2019-280), and it was conducted in accordance with the 1975 Helsinki Declaration.

Informed Consent: Informed consent was obtained from all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: N.A., Ş.H., Design: N.A., Ş.H., Data Collection or Processing: N.A., B.C., M.T., H.B., H.S.,

R.B.S., H.K., A.A.G., G.A.E., B.G., M.A.Ö., A.T., Ş.H., Analysis or Interpretation: N.A., B.C., M.T., H.B., H.S., R.B.S., H.K., A.A.G., G.A.E., B.G., M.A.Ö., A.T., Ş.H., Literature Search: N.A., B.C., M.T., H.B., H.S., R.B.S., H.K., A.A.G., G.A.E., B.G., M.A.Ö., A.T., Ş.H., Writing: N.A., B.C., M.T., H.B., H.S., R.B.S., H.K., A.A.G., G.A.E., B.G., M.A.Ö., A.T., Ş.H.

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. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum* 2008;58:649-56.
2. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;23:61-6.
3. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998;41:58-67.
4. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:65-73.
5. Davey-Ranasinghe N, Deodhar A. Osteoporosis and vertebral fractures in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:509-16.
6. van der Weijden MA, Claushuis TA, Nazari T, et al. High prevalence of low bone mineral density in patients within 10 years of onset of ankylosing spondylitis: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2012;31:1529-35.
7. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1016-23.
8. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
9. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 2002;288:1889-97.
10. van der Weijden MA, van der Horst-Bruinsma IE, van Denderen JC, et al. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos Int* 2012;23:1683-90.
11. Jun JB, Joo KB, Her MY, Kim TH, Bae SC, Yoo DH, Kim SK. Femoral bone mineral density is associated with vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2006;33:1637-41.
12. Vosse D, Landewé R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1839-42.

13. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:99-105.
14. Feldtkeller E, Vosse D, Geusens P, van der Linden S. Prevalence and annual incidence of vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2006;26:234-9.
15. Vosse D, van der Heijde D, Landewé R, et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:770-4.
16. Schiefer TK, Milligan BD, Bracken CD, et al. In-hospital neurologic deterioration following fractures of the ankylosed spine: a single-institution experience. *World Neurosurg* 2015;83:775-83.
17. Hallberg I, Bachrach-Lindström M, Hammerby S, Toss G, Ek AC. Health-related quality of life after vertebral or hip fracture: a seven-year follow-up study. *BMC Musculoskelet Disord* 2009;10:135.
18. 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.
19. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-1141.
20. No authors listed. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
21. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, et al. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1998;8:468-89.
22. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033-46.
23. Sambrook PN, Geusens P. The epidemiology of osteoporosis and fractures in ankylosing spondylitis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:287-92.
24. Fitzgerald G, Anachebe T, McCarroll K, O'Shea F. Measuring bone density in axial spondyloarthropathy: Time to turn things on their side? *Int J Rheum Dis* 2020;23:358-66.
25. Deminger A, Klingberg E, Lorentzon M, et al. Which measuring site in ankylosing spondylitis is best to detect bone loss and what predicts the decline: results from a 5-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2017;19:273.
26. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, Kraemer MH, Neto JF, Samara AM. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol* 2001;28:560-5.
27. Ramírez J, Nieto-González JC, Curbelo Rodríguez R, Castañeda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:44-52.
28. Nielson CM, Srikanth P, Orwoll ES. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective. *J Bone Miner Res* 2012;27:1-10.
29. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study*. *J Bone Miner Res* 1995;10:1802-15.
30. Joakimsen RM, Fønnebo V, Magnus JH, Tollan A, Søgaard AJ. The Tromsø Study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int* 1998;8:436-42.
31. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, et al. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study*. *Osteoporos Int* 1999;9:45-54.
32. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al; Glow Investigators. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med* 2011;124:1043-50.
33. Nielson CM, Marshall LM, Adams AL, et al; Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). *J Bone Miner Res* 2011;26:496-502.
34. Pirro M, Fabbriani G, Leli C, et al. High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Metab* 2010;28:88-93.
35. Chan MY, Frost SA, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Relationship between body mass index and fracture risk is mediated by bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2014;29:2327-35.
36. Ghazali I, Ghazi M, Noujaj A, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis and vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Bone* 2009;44:772-6.
37. Klingberg E, Lorentzon M, Mellström D, et al. Osteoporosis in ankylosing spondylitis - prevalence, risk factors and methods of assessment. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R108. doi: 10.1186/ar3833.
38. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:234-50.
39. Kang KY, Kwok SK, Ju JH, Hong YS, Park SH. Assessment of fracture risk in patients with axial spondyloarthritis: a case-control study using the fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V). *Scand J Rheumatol* 2016;45:23-31.
40. Kim HN, Jung JY, Hong YS, Park SH, Kang KY. Severe bone marrow edema on sacroiliac joint MRI increases the risk of low BMD in patients with axial spondyloarthritis. *Sci Rep* 2016;6:22158. doi: 10.1038/srep22158.
41. Park JS, Hong JY, Park YS, Han K, Suh SW. Trends in the prevalence and incidence of ankylosing spondylitis in South Korea, 2010-2015 and estimated differences according to income status. *Sci Rep* 2018;8:7694.

Validity and reliability of the Turkish version of the Patient Health Questionnaire-8 for patients with systemic sclerosis

Hasta Sağlığı Anketi-8'in Türkçe versiyonunun sistemik sklerozlu hastalar için geçerlik ve güvenilirliği

© Serdar Kaymaz¹, © Uğur Karasu¹, © Hakan Alkan², © Veli Çobankara¹

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

²Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Denizli, Turkey

Abstract

Objective: Depressive symptoms harm the quality of life, with a higher prevalence in patients with rheumatological diseases. The Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) used for depression evaluation in patients with systemic sclerosis (SSc) has been validated in Turkish. However, the Turkish version of PHQ-8, a shorter form of PHQ-9, has not been validated. This study aimed to evaluate the reliability and validity of PHQ-8 in Turkish patients with SSc.

Methods: Permission was obtained from the authors who developed the original scale. The testing procedure for translation and cultural adaptation was carried out according to the following steps: preparation, forward translation, reconciliation, back-translation/back-translation review, harmonization, finalization, and proofreading. Patients' demographic parameters, comorbidities, education levels, organ involvement, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ), Short form-36 (SF-36), and Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) results were recorded. Construct validity, test-retest reliability, and internal consistency were evaluated in 43 patients with SSc.

Results: Despite some linguistic changes, the questionnaire had satisfactory content validity. There were moderate-to-strong correlations between the Turkish version of PHQ-8 and SHAQ consisting of visual analog scale ($r=0.6$ to 0.7) and HAQ disability ($r=0.5$), the subscales of SF-36 ($r=0.6$ to 0.8), and MAF ($r=0.7$). The internal consistency (Cronbach's alpha) of the questionnaire was 0.98, with corrected item-to-total correlations of >0.40 , and an intraclass correlation coefficient of 0.947 for the total score (Intraclass correlation coefficient=0.947, 95% confidence interval, 0.817-0.985).

Conclusion: The Turkish version of PHQ-8 could be used to evaluate patients with SSc with satisfactory construct validity and sufficient reliability.

Keywords: Depression, quality of life, SSc

Öz

Amaç: Depresif belirtiler yaşam kalitesine zarar verir ve romatolojik hastalığı olan hastalarda daha sık görülür. Sistemik sklerozlu (SSc) hastalarda depresyon değerlendirme için kullanılan Hasta Sağlığı Anketi-9'un (PHQ-9) Türkçe validasyonu yapılmıştır. Ancak, PHQ-9'un daha kısa bir formu olan PHQ-8'in Türkçe versiyonu doğrulanmamıştır. Bu çalışmada, SSc'li Türk hastalarda PHQ-8'in güvenilirliğinin ve geçerliliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Yöntem: Orijinal ölçeği geliştiren yazarlardan izin alınmıştır. Çeviri ve kültürel adaptasyon için test prosedürü şu adımlara göre gerçekleştirilmiştir: Hazırlık, ileri çeviri, mutabakat, geri çeviri/geri çeviri incelemesi, uyumlaştırma, sonuçlandırma ve düzeltme okumasıdır. Hastaların demografik parametreleri, komorbiditeleri, eğitim düzeyleri, organ tutulumu, Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), Skleroderma Sağlık Değerlendirme Anketi (SHAQ), Kısa form-36 (SF-36) ve Çok Boyutlu Yorgunluk Değerlendirmesi (MAF) sonuçları kaydedildi. SSc'li 43 hastada geçerlilik, test-tekrar test güvenilirliği ve iç tutarlılık değerlendirildi.

Bulgular: Bazı dilsel değişikliklere rağmen, anket tatmin edici bir içerik geçerliliğine sahipti. PHQ-8'in Türkçe versiyonu ile SF-36'nın alt ölçekleri ($r=0,6-0,8$), MAF ($r=0,7$) ve HAQ skalasının alt komponentleri olan özürüllük ($r=0,5$) ve görsel analog ölçeği ($r=0,6-0,7$) arasında orta-güçlü bir korelasyon mevcuttu. Anketin iç tutarlılığı (Cronbach's alfa) 0,98, düzeltilmiş madde-toplam korelasyonları $>0,40$ ve toplam puan için 0,947 sınıf içi korelasyon katsayısı (sınıf içi korelasyon katsayısı=0,947, %95 güven aralığı, 0,817-0,985) idi.

Sonuç: PHQ-8'in Türkçe versiyonu, tatmin edici geçerlilik ve yeterli güvenilirlik ile SSc'li hastaları değerlendirmek için kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, yaşam kalitesi, SSc

İletişim / Correspondence:

Serdar Kaymaz MD, Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Denizli, Turkey

Tel.: +90 553 872 06 26 E-posta: dr.serdarkaymaz@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6958-5436

Geliş Tarihi / Received: 24.06.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 13.08.2021

Atıf / Cite this article as: Kaymaz S, Karasu U, Alkan H, Çobankara V. Validity and reliability of the Turkish version of the Patient Health Questionnaire-8 for patients with systemic sclerosis. Ulus Romatol Derg 2021;13(2):66-72

©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

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystemic autoimmune inflammatory disease. The disease is characterized by the deposition of collagen and matrix molecules in the skin and internal organs.^[1] It is more common in women than in men.^[2] It has various clinical presentations ranging from limited skin thickening to severe organ involvement such as pulmonary fibrosis or pulmonary hypertension. SSc is classified into two subtypes based on the extent of skin involvement: limited cutaneous SSc (lcSSc) and diffuse cutaneous SSc (dcSSc).^[1] Currently, there is no specific cure for SSc to reverse its effects; therefore, the aim of treatments is to limit the symptoms of the disease and to improve health-related quality of life (HRQL).^[3]

Compared with other rheumatic diseases, patients with SSc experience depression more commonly.^[4,5] About one to two-thirds of patients with SSc exhibit the symptoms of depression.^[6,7] Symptoms including digital ulcer, reflux, pain, constipation, fatigue, dyspnea, and physical changes are considered negative and specific symptoms of the disease.^[4] Depression, one of the negative symptoms, deteriorates the quality of life of patients.^[8] Moreover, it causes patients to be less active in activities of daily life, to have lower self-efficacy, and to adopt health-enhancing behaviors less frequently.^[9]

Depressive symptoms have an important role in identifying and addressing the patients with SSc. Depressive symptoms of patients can be identified using patient-reported outcome measures (PROMs).^[10] An example of such PROMs is the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), which is considered a valid and reliable instrument for evaluating SSc.^[11,12] The PHQ-9 is a brief well-validated measure for detecting and monitoring depression.^[13] The Patient Health Questionnaire-8 (PHQ-8) is a shorter form of PHQ-9 without item 9 of the original questionnaire about thoughts of self-harm and death.^[13] This test is used to identify depression symptoms, facilitate communication, support self-management of patients, and refer patients to appropriate healthcare providers.^[14] Furthermore, the use of PHQ-8 is recommended because of the presence of a high correlation between PHQ-9 and PHQ-8.^[15]

PHQ-9 has been previously validated in several languages, including Turkish. Two studies conducted in Switzerland emphasized the reliability and validity of PHQ-9.^[16,17] The Turkish version of PHQ-9 has been found to be reliable for Turkish immigrants living in Germany.^[18] PHQ-8 has also been shown to be valid in Swedish SSc patients.^[19] However, there is no Turkish validation study of this test in the literature. This study aimed to evaluate the reliability and validity of PHQ-8 in Turkish patients with SSc.

Materials and Methods

Study participants were recruited from a rheumatology center in Turkey. The study included patients over the age of 18 years, diagnosed with SSc according to the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria, with a disease duration of at least 1 year, who fluently spoke and understood Turkish.^[20] Forty-three patients with SSc who were followed up in our center and who met the study criteria were included to evaluate construct validity, internal consistency, and test-retest reliability of the questionnaire.^[21] No difference has been reported between 2 days and 2 weeks for test-retest reliability.^[22] Therefore, all subjects were re-evaluated after 2 days. They were stable in the interim period. On the second examination, PHQ-8 was administered to assess the time stability of the measurements. The approval for the study was obtained from the local ethics committee (numbered 10.150.1.90, date: 25.02.2021).

Patient-Reported Outcome Measures (PROM)

Patient Health Questionnaire (PHQ-8): It measures the frequency of depressive symptoms over the past two weeks. Each item has options scored between 0 and 3. The total score is calculated by summing the scores obtained from each item and ranges between 0 and 24. A score of 0-4 represents the absence of any significant depressive symptoms, 5-9 mild depressive symptoms, 10-14 moderate depressive symptoms, 15-19 moderately severe depressive symptoms, and 20-24 severe depressive symptoms.^[13] It is asked to those showing any problems in their responses to determine to what extent patients had difficulty in different domains of everyday life due to these problems. In our study, the options of the relevant item were scored between 0 and 3 using the statements of not difficult at all (0), somewhat difficult (1), very difficult (2), and extremely difficult (3). In our study, the final item was used for evaluating any changes that patients had during the test-retest interval.

Health Assessment Questionnaire (HAQ): It is used for evaluating pain, disability, and interferences of the disease with activities of daily living.^[23] It includes the HAQ-Disability Index (HAQ-DI) and visual analog scale (VAS). HAQ-DI comprises 20 items to assess activities of daily living, with a total score ranging from 0 (no disability) to 3 (severe disability). VAS is used to assess pain on a 15 cm straight line with the endpoints representing “no pain” and “worst pain”.

Scleroderma Health Assessment Questionnaire (SHAQ): It is used to evaluate disease activity.^[24] It measures the level of impairment caused by Raynaud’s phenomenon, digital ulcer, pulmonary and gastrointestinal symptoms as

well as overall disease activity.^[24] VAS is scored between 0 and 3 by multiplying the value by 0.2. The reliability and validity of Turkish SHAQ have been confirmed in patients with SSc.^[25]

The Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF): It is used for evaluating fatigue and includes 16 items, with a total score ranging between 1 and 50. A high score represents higher fatigue. The Turkish version of MAF is reliable and valid for patients with SSc.^[26]

Short-Form Health Survey (SF-36): It is used for evaluating HRQL. It includes 36 items consisting of the following subscales: physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role-emotional, and mental health. The total score from all subscales ranges between 0 and 100, with a higher score representing a higher level of HRQoL.^[27,28]

Translation Process and Face Validity

The authors of the original scale gave permission for this study. The translation process was carried out following the stages of the guidelines for cross-cultural adaptation of research instruments.^[29] Two independent translators who were native Turkish speakers fluent in English, one of the authors of the study and a professional translator, translated the original English text of PHQ-8 into Turkish. These translated texts were then reviewed and compared in terms of the differences and finalized by consensus. Two independent native English speakers who were not familiar with the original scale translated the final version back into English. This back-translation was compared with the original questionnaire for discrepancies between the two texts to determine inconsistencies between the original and the translated versions. These differences were discussed by the translators to achieve a satisfactory level of adaptation to the original scale. The Turkish version of the questionnaire was generated after the translation and back-translation stages of PHQ-8 were produced (Appendix 1). The final version of PHQ-8 was obtained and applied to a pilot sample of 10 patients aged >18 years, who were able to understand and read Turkish.

Statistical Analysis

All statistical analyses of the study were carried out using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 for Windows (Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were used to summarize demographic characteristics. The normality of the distribution of data was tested by the Kolmogorov-Smirnov test. Non-parametric tests were used for statistical analysis of non-normally-distributed data.

Cronbach's alpha coefficient was used to evaluate internal consistency, with a value greater than 0.70 representing acceptable internal consistency.^[29] The corrected item-to-total correlation was also analyzed and a corrected item-total correlation greater than 0.30 was considered acceptable.^[30] PHQ-8 was administered to patients with SSc twice to evaluate test-retest reliability. The presence of a statistically significant difference between the two test sessions for each item and the total score was determined using the sign test. Intraclass correlation coefficient (ICC) values based on the two-way mixed model and absolute agreement were used to evaluate the total score.^[31] An ICC value greater than 0.70 was interpreted as acceptable for test-retest reliability.^[29]

Different correlations between the total scores of the Turkish version of PHQ-8 and HAQ (consisting of HAQ-DI and VAS), SHAQ, SF-36, and MAF were assessed utilizing hypotheses testing for construct validity. Since most of the data followed a natural order, the Spearman's rank correlation coefficient (r_s) was used. A correlation coefficient value of 0 was interpreted as no correlation, 0.1-0.3 weak correlation, 0.4-0.6 moderate correlation, 0.7-0.9 strong correlation, and 1.0 perfect correlation.^[32] The correlation coefficient values obtained from calculations were rounded to one decimal place. The COSMIN checklist was used to support the selection of statistical tests.^[21] The level of statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

A total of 43 patients with SSc (39F, 4M; with a median of 53 years) participating in the testing of aspects of construct validity and reliability. The median disease duration was 10 years and the duration of education was 7.5 years. Table 1 illustrates the demographic and clinical characteristics of patients included in the study.

Of the patients who completed the PHQ-8, 16% had no significant depressive symptoms, 21% had mild symptoms, 21% had moderate symptoms, 19% had moderately severe symptoms, and 23% had severe symptoms. The PHQ-8 total score was at a median of 13.

Linguistic Adjustments

Most patients completed the questionnaire in less than 5 minutes, with an average evaluation time of 2 minutes. The response rate was 100% for all items. There were no multiple responses to any of the items. The response options were a bit confusing. The patients did not know what the difference was between "several days" and "more than half of the days". Also, the responders misunderstood items 1 and 5. The

Table 1. Characteristics of patients with systemic sclerosis (SSc)

	Construct validity, reliability (n=43)
Sociodemographic data	
Women, n (%)	39 (91)
Age in years, median (IQR)	53 (26)
Civil status, n (%)	
Married or living together	36 (84)
Single	7 (16)
Level of education, n (%)	
College or university	9 (21)
High school	9 (21)
Vocational school or other secondary schools	11 (26)
Elementary school	14 (33)
Professional status, n (%)	
Employed, full- or part-time	12 (28)
Student or unemployed	26 (60)
Retired	5 (12)
Disease variables	
Disease duration in years, median (IQR)	10 (10)
Limited cutaneous SSc, n (%)	27 (63)
Diffuse cutaneous SSc, n (%)	16 (37)
Systemic sclerosis sine scleroderma, n (%)	10 (23)
Organ involvement, n (%)	
Skin	33 (77)
Lung	28 (65)
Heart	10 (23)
Kidney	0
Comorbidity, n (%)	
Hypertension	2 (5)
Thromboembolism	1 (2.5)
Cancer	0
Diabetes	1 (2.5)
ANA positivity, n (%)	
-Anti-SCL-70, n (%)	16 (37)
-Anti-centromere, n (%)	27 (63)
Treatment, n (%)	
Calcium channel blockers	16 (37)
Immunosuppressive treatment	17 (40)
Biologic agent	10 (23)

IQR: Interquartile range; SD: Standard deviation

statement “little interest” in item 1 was perceived as “have an interest”. Because the present study was conducted during the pandemic period, patients conceived of the statement “poor appetite” in item 5 as secondary to Coronavirus disease-2019.

Aspects of Reliability

All parameters of PHQ-8 showed a satisfactory internal consistency ranging from 0.735 to 0.845. The exclusion of item 5 increased Cronbach’s alpha value to 0.755. The

Table 2. Internal consistency of the Turkish version of PHQ-8

Questionnaire item	Scale mean when item excluded	Scale variance when item excluded	Item-total correlation	Cronbach’s alpha when item excluded
Item-1	24.5	130.2	0.759	0.752
Item-2	24.6	130.9	0.762	0.753
Item-3	24.8	128.2	0.735	0.748
Item-4	24.5	126.4	0.801	0.743
Item-5	25.6	131.0	0.701	0.755
Item-6	25.0	126.6	0.845	0.743
Item-7	25.1	128.3	0.807	0.747
Item-8	25.4	126.4	0.803	0.743
All	13.1	34.7	0.984	0.924

*When question 5 was excluded, the Cronbach’s alpha value increased to 0.755, PHQ: Patient Health Questionnaire-8

Table 3. Stability of the Turkish version of PHQ-8

	Initial score Mean \pm SD (n=43)	Retest score Mean \pm SD (n=43)	ICC (95% CI)
Item-1	2 \pm 0.8	2.3 \pm 0.8	0.970 (0.895-0.991)
Item-2	1.9 \pm 0.7	2.2 \pm 0.8	0.939 (0.802-0.982)
Item-3	1.9 \pm 0.9	2.0 \pm 0.9	0.925 (0.740-0.978)
Item-4	2 \pm 0.9	1.9 \pm 1.0	0.563 (0.150-0.851)
Item-5	0.9 \pm 0.8	1.3 \pm 1.2	0.481 (0.100-0.817)
Item-6	1.5 \pm 0.8	2.1 \pm 1.1	0.878 (0.632-0.963)
Item-7	1.4 \pm 0.8	1.7 \pm 1.05	0.965 (0.882-0.990)
Item-8	1.1 \pm 0.9	1.6 \pm 1.0	0.966 (0.886-0.990)
PHQ-8 score	13.6 \pm 6.2	16.09 \pm 6.5	0.947 (0.817-0.985)

ICC: Intraclass correlation coefficient, PHQ-8: Patient health questionnaire-8; SD: Standard deviation, CI: Confidence interval

Cronbach’s alpha value of the whole scale was 0.924 (Table 2). The test-retest reliability for all items and scores of the Turkish version of PHQ-8 is presented in Table 3 (ICC=0.947, 95% confidence interval 0.817-0.985; $p < 0.001$).

Construct Validity

The PROMs analyzed to determine the construct validity in SSc patients are given in Table 4. There was a moderate correlation between the Turkish version of PHQ-8 and HAQ-DI VAS (pain), MAF (fatigue), and SF-36 subscales (role-physical, bodily pain, vitality, social functioning, and mental health), which supported convergent validity. Moreover, strong correlations were found between the Turkish version of PHQ-8 and HAQ-DI (disability), SHAQ subscales (digital ulcers, Raynaud’s phenomenon, lung symptoms, gastrointestinal symptoms, and interferences of overall disease severity with activities of daily living), SF-36 subscales (physical functioning, general health, role-emotional) (Table 5).

Table 4. Scores of the patient-reported outcome measures used to assess construct validity (n=43)

Patient-reported outcome measures	
HAQ-DI	0.7 (1.75)
HAQ-DI VAS	
-Pain	0.5 (1)
SHAQ, median (IQR)	
-Gastrointestinal symptoms	0.18 (0.25)
-Lung symptoms	0.18 (0.27)
-Raynaud's phenomenon	0.21 (0.24)
-Digital ulcers	0.11 (0.16)
-Overall disease severity	0.16 (0.27)
SHAQ score 0-3, median (IQR)	0.14 (0.16)
MAF score 1-50, median (IQR)	25 (20)
RAND-36 score 0-100, median (IQR)	
-Physical functioning	45 (65)
-Role-physical	40 (24)
-Bodily pain	47 (32)
-General health	40 (27)
-Vitality	33 (66)
-Social functioning	55 (37)
-Role-emotional	50 (75)
-Mental health	44 (24)

HAQ-DI: Health assessment questionnaire-disability index, IQR: Interquartile range, MAF: Multidimensional assessment of fatigue, SF-36: short form 36-item health survey, SHAQ: Scleroderma health assessment questionnaire, VAS: Visual analogue scale,

Discussion

This study evaluated the validity and reliability of the Turkish version of PHQ-8 in patients with SSc. There was a correlation between the Turkish version of PHQ-8 and pain, disability, interferences of the disease with activities of daily living, and HRQL. Furthermore, the internal consistency and test-retest reliability values of the questionnaire were satisfactory. Even though the items of the questionnaire were generally relevant and easy to understand, some linguistic revisions had to be made to be better understood by patients with SSc.

Certain items of PHQ-8 are known to involve problems or are related to the somatic symptoms observed in patients with SSc. Our study revealed that the mean scores obtained from item 1 (interest/pleasure), item 2 (depressed/hopeless), item 3 (sleep), and item 4 (tiredness/little energy) were higher than the scores obtained from other items of the Turkish version of PHQ-8. In the literature, the association of these symptoms stated in these four items with each other in patients with SSc has been the subject of numerous studies. Basta et al.^[33] reported that fatigue was associated with depression and sleep disorders. The study of Sandusky et al.^[34] stated that fatigue increased depressive symptoms. Therefore, sleep problems and fatigue-related items on the PHQ-9 validated in patients with SSc might be associated with somatic symptoms observed in patients with SSc.^[35] In

Table 5. Construct validity (correlations) of the Turkish version of patient health questionnaire-8 for SSc patients

Patient-reported outcome measures	PHQ-8	
	r	p-value
Disability, pain, and interference of the disease with activities of daily living		
HAQ-DI	0.506	<0.001 *
HAQ-DI VAS		<0.001 *
-Pain	0.502	<0.001 *
SHAQ VAS		
-Gastrointestinal symptoms	0.650	<0.001 *
-Lung symptoms	0.719	<0.001 *
-Raynaud's phenomenon	0.641	<0.001 *
-Digital ulcers	0.596	<0.001 *
-Overall disease severity	0.691	<0.001 *
SHAQ	0.580	<0.001 *
Fatigue, MAF	0.773	<0.001 *
Health-related quality of life, RAND-36		
-Physical functioning	0.801	<0.001 *
-Role-physical	0.756	<0.001 *
-Bodily pain	0.723	<0.001 *
-General health	0.700	<0.001 *
-Vitality	0.762	<0.001 *
-Social functioning	0.676	<0.001 *
-Role-emotional	0.763	<0.001 *
-Mental health	0.654	<0.001 *

*p<0.05 Statistical difference

rs=Spearman's rank correlation coefficient, HAQ-DI: Health assessment questionnaire-disability index, MAF: Multidimensional assessment of fatigue, RAND-36: RAND 36-item health survey, SHAQ: Scleroderma health assessment questionnaire, SSc: Systemic sclerosis, VAS: Visual analogue scale

addition, the fact that fatigue was one of the items with the highest internal consistency among the items of PHQ-8 and having a strong item-total correlation are two important points to take into consideration in our study. Two previous studies also reported a similar result.^[12,19]

Validation of the different forms of PHQ has been the subject of many studies in the literature. Especially the high internal consistency of PHQ-9 has been demonstrated in two studies.^[11,12] Kroenke et al.^[13] also studied the reliability and validity of this test on 6,000 patients. They found high reliability based on their study results. Mattson et al.^[19], on the other hand, found high internal consistency and reliability of PHQ-8, stating that this value was comparable with the values obtained with PHQ-9. Similar or comparable internal consistency and ICC value of the Turkish version of PHQ-8 to the aforementioned studies support our results. Furthermore, the test-retest procedure showed the highest inter-item difference for item 5 (poor appetite or overeating). Since this study was conducted during the pandemic period, there might be a difference in sense of taste during this period. Also, the study of Mattsson et al.^[19] found such a difference in item 3 (staying asleep).

It is important to determine the correlation or association of the PHQ-8 with other tests to define construct validation. Mattson et al.^[19] found a high level of correlation with questionnaires assessing disability, fatigue, and quality of life in patients with SSc. Milette et al.^[12] found a significant correlation between PHQ-9 and mental health, physical health, disability, pain, and fatigue. The study of Wafki et al.^[36] reported that PHQ-9 was associated with pain and disability. In our study, PHQ-8 correlated with questionnaires assessing fatigue, disability, and quality of life. This indicates that depressive or somatic symptoms observed in patients with SSc impair the quality of life, causing limitations in activities of daily living.

Study Limitations

Our study has three important potential limits. First, another scale that assesses depression was not used. However, no test assessing depression has been validated in Turkish SSc patients. In addition, PHQ-8 was found to correlate with mental health, one of the components of SF-36. Secondly, the correlation between comorbidities and PHQ-8 was not determined because some comorbidities are known to increase depressive symptoms and cause disability. Third, and perhaps the most important limitation of our study is the small sample size. Therefore, there is a need for large and multicenter studies to verify our study results.

Conclusion

PHQ-8 is a reliable and valid test in Turkish SSc patients. It was also found to be critical in detecting depressive symptoms in patients with SSc.

Ethic

Ethics Committee Approval: The approval for the study was obtained from the local ethics committee (numbered 10.150.1.90, date: 25.02.2021).

Informed Consent: Their written informed consent was obtained.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: S.K., U.K., H.A., V.Ç., Design: S.K., Data Collection or Processing: S.K., U.K., V.Ç., Analysis or Interpretation: S.K., U.K., H.A., V.Ç., Literature Search: U.K., H.A., V.Ç., Writing: S.K.

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

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

References

1. Furue M, Mitoma C, Mitoma H, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis-current concept and emerging treatments. *Immunol Res* 2017;65:790-7.
2. Hussein H, Lee P, Chau C, Johnson SR. The effect of male sex on survival in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2014;41:2193-200.
3. Orlandi M, Barsotti S, Lepri G, et al. One year in review 2018: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2018;113:3-23.
4. Leon L, Abasolo L, Redondo M, et al. Negative affect in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2014;34:597-604.
5. Panopoulos S, Tektonidou M, Drosos AA, et al. Prevalence of comorbidities in systemic sclerosis versus rheumatoid arthritis: a comparative, multicenter, matched-cohort study. *Arthritis Res Ther* 2018;20:267.
6. Thoms BD, Van Lankveld W, Bassel M, et al. Psychological health and well-being in systemic sclerosis: state of the science and consensus research agenda. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1181-9.
7. Thoms BD, Kwakkenbos L, Levis AW, Benedetti A. Addressing overestimation of the prevalence of depression based on self-report screening questionnaires. *CMAJ* 2018;190:E44-E49.
8. Nguyen C, Ranque B, Baubet T, et al; Groupe Français de Recherche sur la Sclérodémie. Clinical, functional and health-related quality of life correlates of clinically significant symptoms of anxiety and depression in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional survey. *PLoS One* 2014;9:e90484.
9. March C, Huscher D, Preis E, et al. Prevalence, risk factors and assessment of depressive symptoms in patients with systemic sclerosis. *Arch Rheumatol* 2019;34:253-261.
10. Brunger M, Spyra K. Prevalence of comorbid depressive symptoms in rehabilitation: a cross-indication, nationwide observational study. *J Rehabil Med* 2016;48:903-8.
11. Arthurs E, Steele RJ, Hudson M, Baron M, Thoms BD; (CSRG) Canadian Scleroderma Research Group. Are scores on English and French versions of the PHQ-9 comparable? An assessment of differential item functioning. *PLoS One* 2012;7:e52028.
12. Milette K, Hudson M, Baron M, Thoms BD; Canadian Scleroderma Research Group. Comparison of the PHQ-9 and CES-D depression scales in systemic sclerosis: internal consistency reliability, convergent validity and clinical correlates. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:789-96.
13. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Lowe B. The patient health questionnaire somatic, anxiety, and depressive symptom scales: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry* 2010;32:345-59.
14. Palfreyman S. Patient-reported outcome measures and how they are used. *Nurs Older People* 2011;23:31-6.
15. Razykov I, Hudson M, Baron M, Thoms BD; Canadian Scleroderma Research Group. Utility of the Patient Health Questionnaire-9 to assess suicide risk in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:753-8.
16. Adler M, Hetta J, Isacson G, Brodin U. An item response theory evaluation of three depression assessment instruments in a clinical sample. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:84.
17. Hansson M, Chotai J, Nordström A, Bodlund O. Comparison of two self-rating scales to detect depression: HADS and PHQ-9. *Br J Gen Pract* 2009;59:283-8.
18. Reich H, Rief W, Brähler E, Mewes R. Cross-cultural validation of the German and Turkish versions of the PHQ-9: an IRT approach. *BMC Psychol* 2018;6:26.
19. Mattsson M, Sandqvist G, Hesselstrand R, Nordin A, Boström C. Validity and reliability of the Patient Health Questionnaire-8

- in Swedish for individuals with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2020;40:1675-87.
20. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemicsclerosis: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47.
 21. Mokkink LB, de Vet HCW, Prinsen CAC, et al. COSMIN Risk of Bias checklist for systematic reviews of Patient-Reported Outcome Measures. *Qual Life Res* 2018;27:1171-9.
 22. Marx RG, Menezes A, Horovitz L, Jones EC, Warren RF. A comparison of two time intervals for test-retest reliability of health status instruments. *J Clin Epidemiol* 2003;56:730-5.
 23. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
 24. Steen VD, Medsger TA. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum* 1997;40:1984-91.
 25. Hesselstrand R, Nilsson JA, Sandqvist G. Psychometric properties of the Swedish version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire and the Cochin Hand Function Scale in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2013;42:317-24.
 26. Sandqvist G, Archenholtz B, Scheja A, Hesselstrand R. The Swedish version of the Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) in systemic sclerosis: reproducibility and correlations to other fatigue instruments. *Scand J Rheumatol* 2011;40:493-4.
 27. Orwelius L, Nilsson M, Nilsson E, et al. The Swedish RAND-36 Health Survey - reliability and responsiveness assessed in patient populations using Svensson's method for paired ordinal data. *J Patient Rep Outcomes* 2017;2:4.
 28. Danieli E, Airo P, Bettoni L, et al. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 (SF-36) in systemic sclerosis: correlations with indexes of disease activity and severity, disability, and depressive symptoms. *Clin Rheumatol* 2005;24:48-54.
 29. Prinsen CAC, Mokkink LB, Bouter LM, et al. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res* 2018;27:1147-57.
 30. Ferketich S. Focus on psychometrics. Aspects of item analysis. *Res Nurs Health* 1991;14:165-8.
 31. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med* 2016;15:155-63.
 32. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med* 2018;18:91-3.
 33. Basta F, Afeltra A, Margiotta DPE. Fatigue in systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:150-60.
 34. Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:165-9.
 35. Leavens A, Patten SB, Hudson M, Baron M, Thombs BD; Canadian Scleroderma Research Group. Influence of somatic symptoms on Patient Health Questionnaire-9 depression scores among patients with systemic sclerosis compared to a healthy general population sample. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1195-201.
 36. Wafki F, Amine B, Ibn Yacoub Y, et al. Depression among the Moroccan systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2012;31:73-7.

Appendix 1.

Hasta Sağlığı Anketi (PHQ-8)

Geçtiğimiz 2 hafta içinde aşağıdaki sorunlardan herhangi biri sizi ne sıklıkla rahatsız etti?

	Asla	Birkaç gün	Günlerin yarısından fazlası	Neredeyse her gün
1. Bir şeyler yapmaktan az ilgi duymak veya zevk almak	0	1	2	3
2. Üzgün, depresif veya umutsuz hissetme	0	1	2	3
3. Uykuya dalmakta veya uyumakta zorluk çekmek veya çok fazla uyumak	0	1	2	3
4. Yorgun hissetmek veya çok az enerjiye sahip olmak	0	1	2	3
5. İştahsız olmak veya aşırı iştahlı olmak	0	1	2	3
6. Başarısız olduğunuzu veya kendinizi veya ailenizi hayal kırıklığına uğrattığınızı düşünerek kendiniz hakkında kötü hissetme	0	1	2	3
7. Gazete okumak veya televizyon izlemek gibi şeylerde odaklanma zorluğu	0	1	2	3
8. Başkalarının fark edebileceği kadar yavaş hareket etmek veya konuşmak. Veya tam tersi her zamankinden çok daha fazla hareket ettiğiniz için kıpır kıpır veya huzursuz olmak	0	1	2	3

+	+
Toplam:	

Herhangi bir sorunu kontrol ettiyseniz, bu sorunlar işinizi yapmanızı, evdeki işlerinizi halletmenizi veya diğer insanlarla iyi geçinmenizi ne kadar zorlaştırdı?

Hiç zor değil _____
 Biraz zor _____
 Çok zor _____
 Son derece zor _____

Klinik pratikte steroid kullanımı

Steroid usage in clinical practice

● Ahmet Çayakar

Özel Medical Park Uşak Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye

Öz

Steroidlerin sentez yeri adrenal korteksin zona fasikulata tabakasıdır. Günümüzde birçok hastalıkta önemli bir tedavi seçeneği olan kortikosteroid ifadesi glukokortikoid ve mineralokortikoidin her ikisini birden yansıtmaktadır. Glukokortikoidler fizyolojik olarak günde 10-20 mg kortizol şeklinde sentezlenirler ve az da olsa mineralokortikoid etkinlik içerirler. Periferik hücre sitoplazmalarında bulunan reseptörlere bağlanarak nükleusa aktarılırlar ve etkilerini ortaya çıkarırlar. Adrenal yetmezlikteki replasman tedavisi dışında vücuda eksojen verilmesi ile mineralokortikoid özelliklerinden dolayı çeşitli klinik etkiler oluşturmaktadır. Bu sebeple ilaç amaçlı sentetik üretilen türevlerinde kimyasal yapıda modifikasyonlara gidilerek, mineralokortikoid etkiler azaltılarak glukokortikoid etkiler güçlendirilmiştir. Çeşitli formlardaki sentetik glukokortikoidlerde tedavi başarısını preparatın türü, dozu, uygulanma şekli ve süresi ile çeşitli vücut fonksiyonlarında sağladığı karma etki belirlemektedir. “İki ucu keskin bıçak” deyişle özdeşleşen yan etkileri aslında moleküler, sellüler ve organ bazında oluşan doğal fizyolojik etkilerden ibarettir. Bu yüzden tedavi başlangıcında hastalara ilacın etkileri, kullanım gerekliliği ve şekli detaylıca açıklanmalıdır. Hekimin temel klinik değerlendirmesi sonrası hastalara diyet, sosyal alışkanlıklar ve egzersiz şekli konularında önerilerde bulunup karşılıklı yan etki takibi konusunda bilinç oluşturulmalıdır. Modern tıp teknolojisindeki akıl almaz tüm bilimsel gelişmelere rağmen halen yerini alacak bir ilaç bulunamayan steroidlerin kullanım mantığı “doğru yerde, gereği kadar çok ve mümkün olabildiği kadar az” şeklinde özetlenebilir.

Anahtar Kelimeler: Steroid kullanımı, kortikosteroid, glukokortikoid, kortizon

Abstract

The synthesis site of steroids is zona fasciculata layer of the adrenal cortex. Today, the expression of corticosteroid, an important treatment option in many diseases, reflects both glucocorticoid and mineralocorticoid. Glucocorticoids are physiologically synthesized as cortisol 10-20 mg per day and contain a little mineralocorticoid activity. They bind to receptors in peripheral cell cytoplasm and are transferred to the nucleus and exert their effects. Apart from replacement therapy in adrenal insufficiency, exogenous administration to the body has various clinical effects due to its mineralocorticoid properties. Therefore, by modifying the chemical structure of synthetic synthesized derivatives for medicinal purposes, glucocorticoid effects were strengthened by reducing mineralocorticoid effects. The success of treatment in synthetic glucocorticoids of various forms is determined by the type, dosage, route of administration, duration of the usage and the mixed effect which it provides on various body functions. The statement of “Double-edged sword” is associated with the natural physiological effects of molecular, cellular and organ-based side effects. Therefore, the effects of the drug, the necessity and the form of usage should be explained in detail to the patients at the beginning of the treatment. Patients should be advised about diet, social habits, and exercise and awareness should be raised about the mutual side effect monitoring after the basic clinical evaluation of the physician. The rationale for the use of steroids, despite all the incredible scientific advances in modern medical technology, can be summarized as “in the right place, as much as necessary and as few as possible”.

Keywords: Steroid usage, corticosteroid, glucocorticoid, cortisone

Giriş

Kortikosteroidlerin tıp tarihi sahnesine çıkmaları sonrası elde edilen çarpıcı klinik sonuçları uzun süreli kullanım sonrası beliren yan etkileri ile gölgelenmiştir. “İki ucu keskin bıçak” deyişle özdeşleşen bu ilaçların yan etkileri aslında

moleküler, sellüler ve organ bazında oluşan doğal fizyolojik etkilerden ibarettir.^[1] Tedavinin başarısını kimyasal ajanın türü, dozu, uygulanma şekli ve süresi ile çeşitli vücut fonksiyonlarında sağlanan karma etki belirlemektedir. Günümüzde birçok hastalıkta önemli bir seçenek olup genel popülasyondaki kullanım oranı yaklaşık %1’dir (Tablo 1).^[2]

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Ahmet Çayakar, Özel Medical Park Uşak Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Uşak, Türkiye
Tel.: +90 505 648 77 60 E-posta: ahmetcayakar@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9524-2920
Geliş Tarihi/Received: 09.07.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 03.02.2020

Atıf / Cite this article as: Çayakar A. Steroid usage in clinical practice. Ulus Romatol Derg 2021;13(2):73-84



Tablo 1. Glukokortikoidlerin klinik kullanım alanları

Polimiyaljiya romatika	İnterstitial akciğer hastalığı	Akut işitme kaybı/Bell paralizi
Romatoid artrit	Radyasyona bağlı akciğer hasarı	Lupus nefriti
Bağ dokusu hastalıkları	Transplantasyonda immünosüpresif	Minimal lezyon hastalığı
Vaskülitler	Onkolojide kemoterapotik	Membranöz nefropati
Enflamatuvar artrit	Lenfoma/Multipl miyelom	Fokal segmental glomerüloskleroz
Still hastalığı	Maligniteye bağlı hiperkalsemi	Ig A nefropati
Tenosinovit	Hipofizer/Adrenal yetmezlik	İmmün trombositopenik purpura
Sarkoidoz	Tiroid fırtınası, De Quervian tiroiditi	Otoimmün hemolitik anemi
Amiloidoz	Graves oftalmopati	Hiperezinozofili
Alerjik rinit	Vitamin D intoksikasyonu	Eozinofilik gastrit
Astım/KOAH	Beyin ödemi/Omurilik hasarı	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
Hipersensitivite pnömonisi	Menenjit/Beyin apsisi	Otoimmün/Alkolik hepatit
Viral krup	Multipl skleroz	Bulantı/Kusma
P. jiroveci pnömonisi	Myastenia Gravis	Ürtiker/Dermatit/Pemfigus/Anafaksi

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, P. jiroveci: Pneumocystis jiroveci

Tarih

Aslında her şey 1929 yılında Mayo Klinik'ten Romatolog Dr. Philip Hench'in sarılık geçiren romatoid artrit (RA) hastasında remisyonu gözlemlemesiyle başlamıştı. Sonraki 10 yılda postoperatif dönemde, hamilelik ve enfeksiyon tablolarındaki 33 olguda da benzer klinik iyileşmeyi kaydetti. Muhtemelen vücuttan salınan bir madde enflamasyonu baskılıyor diye hipotez oluşturdu. [3] 1935'li yıllara gelindiğinde Mayo Klinik Biyokimya Bölümü'nden Dr. Edward Kendall adrenal bez ekstreleri üzerinde yoğunlaşmıştı. Yaptığı çalışmalar sonucunda 6 çeşit madde ayırtırmayı başarmıştı. 1941 yılında yapılan ortak bir toplantı sonrası Philip Hench maddelerden birini RA tanısına sahip hastaları üzerinde deneme kararı aldı. Aynı yıllarda Alman Nazi pilotlarının yüksek irtifada uçmak için adrenal bez ekstreleri içtiği söylentileri de ortalıkta dolaşıyordu. "Compound E" adı verilen bu madde ilk olarak 29 yaşındaki ağır destrüksiyonları olan ve 3 aydır neredeyse yerinden kıpırdıyamayan bir hastaya uygulandı. Sonuç mükemmeldi ve hastanın şikayetlerinde dramatik iyileşme kaydedilmişti.

Anatomi ve Fizyolojik İşleyiş

Adrenal bezlere odaklandığımızda kabaca 4 gr ağırlığında iki tabakadan oluşan sarı renkli retroperitoneal organlar olduğunu görürüz. Bu tabakalar periferdeki sarı renkli mezodermal orjinli korteks ve iç tarafta bulunan kahverengi renkli nöro-ektodermal orijinli tabaka olan medulladır. Korteks de kendi içerisinde kapsülden medüllaya doğru değişik enzimatik aktivite farklılığı gösteren zona glomeruloza (mineralokortikoid sentezi), fasikülata ve retikularis (androjen sentezi) şeklindeki yapıları içerir. Steroid sentezinin esas yapım yeri zona fasikülata tabakasıdır. [4] Plazma lipoproteinlerindeki kolesterol hammadde olarak

subkapsüler pleksustan merkeze doğru dik kordonlar arasında uzanan arteriyel sistemle buradaki polihedral hücrelere ulaştırılır. Sonrasında mitokondrilerde hız kısıtlayıcı desmolaz enzimi ile pregnenolona dönüştürülmekte ve bir dizi işlem sonrası kortizol (hidrokortizon) sentezlenmektedir. Steroidlerin ana iskeleti 17 karbon atomu taşıyan siklopentanoperhidrofenantren halkasıdır. Kortikosteroid ifadesi glukokortikoid ve mineralokortikoidlerin her ikisini birden yansıtır. Doğal olarak sentezlenen glukokortikoidlerin az da olsa mineralokortikoid etkinliği mevcuttur. [5] Lipofilik yapıda düşük molekül ağırlıklı hormon oldukları için granüller halinde depolanmayıp gerektiğinde sentezlenirler ve plazma membranından serbestçe geçerek kana salınırlar. Fizyolojik olarak günde 10-20 mg kortizol sekrete edilmekte ve %10'u dolaşımında serbest halde kalıp geri kalanı alfa 2 globülin grubunda yer alan transkortine (kortikosteroid bağlayıcı globülin) ve daha az oranda da albümine bağlı olarak taşınmaktadır. Plazma konsantrasyonu sabah 16 mgr/dL ve akşam 4 mgr/dL civarındadır. Yarı ömrü ise 60-90 dakika kadar olup karaciğerde metabolize edilerek böbreklerden atılmaktadır. Periferik dokulardaki enfeksiyon, travma, operasyon gibi stres halleri sonucu oluşan enflamasyon varlığında ortamda üretilip sistemik dolaşıma geçen interlökin-1(IL-1), IL-6 ve interferon gibi sitokinler hipotalamo pituitar adrenal aksı uyarırlar. Ardından adrenokortikotropik hormona (ACTH) duyarlı diüurnal ritim kaybolmakta ve 48 saat içinde sonlanan fizyolojik adaptasyon ile sentez kapasitesi onlarca kat artabilmektedir. [6]

Sentetik Formlar ve Farmakokinetik

Adrenal yetmezlikteki replasman tedavisi dışında vücuda eksojen verilmesi, içerdikleri mineralokortikoid etki sonucu hipertansiyon başta olmak üzere çeşitli yan etkiler oluşturur. Bu sebeple ilaç amaçlı sentetik üretilen kortizon

türevlerinde halka yapısında kimyasal modifikasyonlara gidilerek mineralokortikoid etkiler azaltılıp glukokortikoid etkiler güçlendirilir. Sentetik glukokortikoidler çeşitli formlarda üretilmektedir. Alkol formunda serbest haldedir ve tablet olarak üretilebilir. Organik ester şeklinde formülize edildiğinde bağlı forma geçerek intramusküler ya da intraartiküler olarak tatbik edilebilirler. Tuz şeklinde ise çözünmesi artırılarak intravenöz yolla kullanım imkanı sağlanır. Daha lipofilik hale getirilmesiyle de sistemik absorpsiyon engellenerek topikal kullanım alternatifi elde edilmektedir.^[7] Halk arasında tüm glukokortikoidleri ifade etmek için kullanılan “kortizon” kelimesi aslında karaciğerde kortizole indirgenen daha düşük yarı ömre sahip bir prekürsör maddenin ismidir. Saf kortizon içeren ilaç bulunmamakla birlikte kortizon asetat şeklinde tablet formu üretilebilmiştir. Kortizolün yani hidrokortizonun da tablet formu bulunmaktadır. Prednizonun biyolojik olarak aktif hale dönüşebilmesi için prednizolon şeklinde değişime uğraması gerekmektedir.

Eksojen uygulanan preparatlar gastrointestinal sistemden 30 dakika içerisinde tam olarak emilebilir. Plazma yarılanma ömürleri 90-180 dakika kadar olup maksimum kan düzeyine 2-8 saatte ulaşırlar. %90'a yakını albümine ve doğal forma göre daha az oranda olmak üzere transkörtine reversible bağlanır. Yüksek konsantrasyonlarda ve hipoalbuminemi halinde doğal olarak etkili olan serbest kısımdaki ilaç miktarı artmaktadır. Prednizolon, plazma protein düzeylerindeki değişimden en az etkilenen türdür. İlaç eliminasyonu karaciğerde metabolize edilmeleri ve böbreklerden atılmaları ile sağlanır. Bu durum tirotoksikoz ve nefrotik sendromda artış göstermekle birlikte yaşlanma ile azalır. Karaciğer sirozu olanlarda eliminasyonun üçte bir oranında azalarak doz ayarlanmasında sorun oluşabileceği bilinmelidir. Kullanılan diğer ilaçlarla etkileşim önemli bir konudur. Fenitoin, rifampin gibi karaciğerde mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlarla glukokortikoidlerin inaktivasyonu artarak etkinlikleri azalmaktadır. Ketakonazol, eritromisin, diltiazem gibi ilaçlar ve greyfurt suyu ise enzim inhibisyonu yaparak steroid yarı ömrünü uzatırlar. Prednizolon ve siklosporinin birlikte kullanımı prednizolon düzeylerini artırırken metilprednizolon ile birlikte kullanımda ise siklosporin seviyesi yükselmektedir.

Etki Mekanizması

Glukokortikoidlerin periferik hücrelerdeki etki edeceği reseptörleri hücre sitoplazmasında ısı şok proteinine bağlı halde bulunmaktadır. Hücre içine giren steroid molekülü ısı şok proteini ayrılması sonrası ilgili reseptörüne bağlanarak nükleusa aktarılmaktadır. Özel deoksirübo nükleik asit (DNA) sekansları ile etkileşim sonrası ilgili genlerde

transkripsiyon gerçekleşmekte ve çeşitli post-translasyonel ya da post-transkripsiyon basamaklar etkilenmektedir.^[8] Neticede çeşitli enzim ve hormonal etkiler taşıyan proteinlerin yapım hızında değişim gerçekleşmektedir. Ayrıca nükleer faktör $\kappa\beta$, aktive edilmiş T-hücresi nükleer faktör ve transkripsiyon faktörü aktivatör protein gibi çeşitli sinyal transdüksiyon yolları suprese edilir. Neredeyse tüm genlerin %1'inin etkilendiği bu sürece “Genomik etki” denilmektedir.^[9] Bu etkinin gözlenmesi için minimum yarım saatin gerekli olduğu bildirilmektedir. Transkripsiyonu artan proteinler arasında başta lipocortin gelmektedir. Lipocortin membrana bağlı fosfolipidlerin araşidonik aside dönüşümünü sağlayan fosfolipaz A2 enzimi inhibe eder ve prostaglandin, lökotrien, interlökin, interferon α ve tümör nekroz faktör α gibi çeşitli sitokinlerin oluşumunu engeller. Sentezi artan diğer bir molekül inhibitör kappa β α' 'dir. Bu molekül sayesinde transkripsiyon faktörü olan ve birçok enflamatuvar proteinin sentezini artıran nükleer faktör kappa β 'nin serbest hale geçişi engellenir. Bu etkiler sonucunda nötrofillerin endotele yapışması ve enflamasyon alanına kemotaksisi azalır. Ayrıca lizozomal membranları stabilize ederek proteolitik enzimlerin salınımı engellenmeye çalışılır.^[10]

Glukokortikoidler, siklooksijenaz-1 (COX-1) üzerine etkisizdir, ancak COX-2'yi baskılayarak kompleman sistemini inhibe ederler. Tüm bu aşamalar sonrasında birkaç saat içerisinde enflamasyon yolundaki çeşitli basamaklarda inhibisyon elde edilmektedir.^[11]

Glukokortikoidler genel olarak humoral immüniteden ziyade sellüler immünite üzerine etkindirler. B-hücre fonksiyonlarını fazla etkilemeden makrofaj ve T-lenfositlerde apoptozise yol açarlar ve bilhassa yüksek dozlarda T-hücre fonksiyonlarını baskırlar. Ancak uzun süre kullanım sonrasında lenfosit sayısındaki azalmanın belirginleşmesiyle hipogamaglobülinemi de gelişebilmektedir. Ayrıca makrofaj yüzeyindeki majör histokompatibilite kompleksi sınıf II moleküllerinin ve retikuloendotelial sistem hücreleriyle eritrositlerin yüzeyinde bulunan Fc reseptörlerinin ekspresyonu azaltılır. Böylelikle antikor kaplı eritrosit ya da trombositlerin klirensi azaltılarak otoimmün hemolitik anemi ve immün trombositopenide klinik fayda sağlanmaktadır. Endotele etkisi sonucu damar geçirgenliği ve adezyon moleküllerinde ekspresyon azaltılmaktadır. Bu sayede enflamasyon bölgesindeki hücre proliferasyonu engellenebilmektedir. Özellikle yüksek doz kullanımda kronik enflamasyonda rolü olan fibroblastlar baskılanır. Neticede kollajen, elastin ve glikozamin oluşumu inhibe edilerek onarım süreci geciktirilir.

Glukokortikoidlerin tedavi etkinliğindeki gücü ve başarısını yukarıda bahsedilen antienflamatuvar etkiler

oluşturur. Ayrıca bazı şok durumları ve toksik akciğer hasarı sonrasında ödeme faydalı olabilen membran stabilize edici etki de söz konusudur. Bronşların beta 2 agonistlere olan duyarlılığı artırılarak astımda klinik fayda sağlanır. Steroidler beyin omurilik sıvısı (BOS) yapımını ve beyin ödemi azaltırlar (Tablo 2). Santral sinir sisteminde psikomotor stimülasyon yaparlar. Kemoterapi esnasında güçlü antiemetik etkilerinden faydalanılır. Peki, steroidlerin bazı etkileri nasıl oluyor da hemen ortaya çıkabiliyor? Henüz tam olarak bilemediğimiz hücre duvarındaki başka reseptörlerin varlığının ve araşidonik asit salınımındaki inhibisyonun bu noktada önemli olabilecekleri düşünülmektedir. Son yapılan çalışmalarda reseptöre kenetlenme sonrası bazı şaperon komponentlerinin salınarak sekonder sinyal yollarında görev aldıkları gözlenmiştir. Diğer olası açıklamalar periferik kan mononükleer hücrelerinde olabildiği gibi reseptörün membrana bağlı olabilmesi, subsellüler yerleşimli kinazlarla olan etkileşim ve aktive reseptör kompleksinin mitokondriyal ya da lipidlere translokasyonu ile ilgilidir. Bu süreçler genel olarak “Non-genomik” etki olarak isimlendirilmektedir.^[12]

Glukokortikoid Türleri

Klinikte en sık kullanılan formlar prednison, prednizolon, metilprednizolon ve deksametazondur (Tablo 3). En az etkin olan hidrokortizon gibi kısa etkili mineralokortikoid etkisi düşünülerek adrenal yetmezlikte replasman amaçlı kullanılmaktadır. Hidrokortizona göre prednizolon ve metilprednizolon gibi orta etkili 4-5 kat, deksametazon

gibi uzun etkili ise 25 kat daha fazla etkindirler. Bu aşamada eşdeğer doz kavramından bahsetmek yerinde olacaktır. 20 mg hidrokortizon; 5 mg prednizolon, 4 mg metilprednizolon ve 0,75 mg deksametazona eş değerde kabul edilmektedir. İlaç sabahları erken saatte günde tek doz olarak verilmelidir. Bölünmüş dozlarda verilmesi ACTH'nin baskılanmasına ve yan etki riskinin artmasına neden olabilmektedir. Parenteral tedavinin oral tedaviye üstünlüğü yoktur. Prednizolonun 0,25 mg/kg/günden düşük dozlarda antienflamatuvar, 0,5 mg/kg/günden daha fazla olan dozunda ise immünoşüpresif etkisinin belirginleşmesi önemlidir. Prednizolon ve metilprednizolon benzer genomik etki göstermektedir, ancak metilprednizolon 3 kat daha fazla non-genomik etkiye sahiptir. Deksametazonun kan-beyin bariyerini hızlı geçme özelliği ve düşük mineralokortikoid etkiye sahip olması önemli özellikleridir. Aks baskılama özelliği ve metabolik yan etkilerinin daha fazla olmasından ötürü hızlıca kuvvetli etki istenilen durumlarda kısa süreli tercih edilmektedir. Ayrıca plasentayı geçebilmesi nedeniyle yenidoğan respiratuvar distres sendromunda fetal akciğerin maturasyonunu hızlandırma amaçlı 34 hafta altındaki doğumlarda kullanılmaktadır. Deflazakortun metabolik yan etkilerinin daha az olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple büyüme üzerine olumsuz etkisinin az olacağı gerekçesiyle pediatrikte kullanım alanı daha geniştir. Uzun etkili triamsinolon gibi türler ise özellikle intralezyoner ya da intraartiküler enjeksiyonda kullanılmaktadır. Son dönemde selektif glukokortikoid reseptör agonisti ya da

Tablo 2. Glukokortikoidlerin fizyolojik etkileri

Glukoz metabolizması	İnsüline zit etki oluşturur. Transaminazları indükle, protein sentezini engeller ve proteolizi artırarak glikoneojenez artırır. Adipositlere glikoz girişini azaltır. Glikojen sentetazı uyararak karaciğerde glikojen üretimi ve depolanmasını artırır.
Protein metabolizması	Karaciğer dışı dokularda protein sentezini engeller. Çizgili kas ve bağ dokusunda protein yıkımını artırır. Karaciğer dışı ve çizgili kas dokusunda aminoasit girişini engeller. Üre ve amonyak oluşumunu artırır. İdrarla azot kaybını artırır.
Lipid metabolizması	Lipolizi artırır. Yüksek dozlarda iştah ve insülin düzeyini artırarak lipogenik etki yapar. Yağın vücuttaki dağılımını değiştirir.
Hematopoetik sistem	Kemik iliği ve kandaki hemoglobin miktarı ile eritrosit, polimorfonükleer lökosit ve trombosit sayısını artırır. Polimorfonükleer lökositlerin salınımını artırır, vasküler alandan çıkışını azaltır ve kandaki yarılanma ömrünü uzatır. Yeniden dağılımla birlikte kandaki eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin sayısını azaltır. Mast hücre sayısını azaltır.
Santral sinir sistemi	Öfori, iştah artışı, davranış değişiklikleri, uykusuzluk, huzursuzluk, psikoz aktivasyonu ve depresyon yapabilir. Konvülsiyon eşiğini düşürebilir. GABA' erjik etki artışı ile anksiyolitik ve antiepileptik etki yapabilir. Endotel geçirgenliğini önleyerek beyin ödemi azaltır.
Böbrek	Toplayıcı kanal hücrelerinin aldosteron reseptörlerini aktive ederek sodyum ve su emilimini, potasyum ve hidrojen kaybını artırır. Ödem ve hipokalemi alkaloz geliştirir. Kalsiyum ve ürik asit atılımını artırır. Yetersizliğinde glomerüler filtrasyon hızı düşer ve antiidiüretik hormon salgılanması artarak böbreklerin su atma kapasitesi düşer, hemodilüsyon gelişir.
Kardiyovasküler sistem	Su ve tuz tutucu etkisine bağlı hipertansiyon gelişebilir. Damar düz kası ve miyokardın adrenerjik sinir uyarımına ve anjiotensine verilen cevabı artırır. Kalp debisini ve damar tonusunu artırır. Endotoksik şokta damar bozukluklarına olumlu yönde etki sağlar.
Kemik ve kalsiyum metabolizması	D vitamini tersi etkiler gösterir. Kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltıp böbreklerden atılımını artırarak paratiroid hormon salınımında ikincil artış yapar. Böbrekten fosfatların tübüler geri emilimini azaltarak fosfatüri yapar. Kemiklerde protein matriks sentezini engeller. Osteoblastik etkinliği azaltıp osteoklastik etkinliği artırır. Osteopeniye yol açar.
Büyüme inhibisyonu	Uzun süre kullanımda epifizyal kırıkdağın metabolizmasını bozarak büyümeyi yavaşlatır.
Endokrin sistem	Eksojen alımında ACTH salgılanmasını azaltarak uzun süre kullanım sonrası adrenal korteks atrofi oluşturabilir. Gonadotropin ve tiroid stimüle edici hormon salınımını baskılar. Tiroksinin triiyodotironine dönüşümünü azaltır.
Diğer sistemler	Deride atrofi, göz içi basınç artışı ve katarakt riskinde artış yapar.

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

Tablo 3. Glukokortikoid türleri

	Anti enflamatuvar güç	Esdeğer doz (mg)	Tuz tutucu etkisi	Plazma yarı ömrü (dakika)	Biyolojik yarı ömrü (saat)
Kısa etkili					
Kortizon	0,8	25	2	30	8-12
Hidrokortizon (Kortizol)	1	20	2	90	8-12
Orta etkili					
Prednizon	4	5	1	60	12-36
Prednizolon	4	5	1	200	12-36
Metilprednizolon	5	4	0	180	12-36
Triamsinolon	5	4	0	300	12-36
Uzun etkili					
Betametazon	20-30	0,6	0	100-300	36-54
Deksametazon	20-30	0,75	0	100-300	36-54

selektif glukokortikoid reseptör modülatörü ismi verilen formlar üretilmeye çalışılmaktadır. Burada sistemik ve metabolik etkiler geliştiren ilgili gen bölgelerine bağlanma gerçekleşmemekte ve sadece reseptör monomerlerinin proenflamatuvar transkripsiyon faktörlerini inhibe etmesi hedeflenmektedir.^[13] Ayrıca daha az dozda daha güçlü antiromatizmal etki amaçlayan modifiye salımlı prednizolon formu geliştirilebilmiştir. Dört saat içinde çözünebilen bu preparatın gece yatmadan önce saat 22:00 sularında alındığı vakit, endojen plazma kortizolün en az ve IL-6 düzeyinin ise en fazla bulunduğu saat olan 02:00 gibi maksimum etkisini gösterdiği ispatlanmıştır.^[14] Ülkemizde de bulunabilen bu formun sabah tutukluğu üzerindeki etkinliği avantajlı yanındır, ancak piyasa fiyatının daha yüksek olduğu belirtilmelidir.

Klinik Kullanım Alanları

Romatolojide glukokortikoid kullanımı; mevcut tanı ve hastanın durumuna göre dozaj, verilmiş şekli ya da süre açısından değişkenlikler gösterir. Prednizon üzerinden düşük (<7,5 mg/gün), orta (7,5-30 mg/gün), yüksek (30-100 mg/gün), çok yüksek doz (>100 mg/gün) ve pulse şeklinde tedavi alternatifleri mevcuttur.^[15] Orta doz aralığındaki kullanım en yaygın yöntemdir. 100 mg/gün dozun üzerinde reseptörlerde gelişen doygunculuk nedeniyle artık non-genomik etkilerin daha baskın olmaya başladığı gözlenmektedir. Pulse tedavi 250 mg/gün metilprednizolon ve üstündeki dozun 1-3 gün süreyle 150 mL medifleks izotonik mayi içinde 60-120 dakikada parenteral yolla infüzyon şeklinde verilmesidir. Genellikle hızlı progrese olan vaskülitler ve sistemik lupus eritematozus (SLE) ciddi santral sinir sistemi ya da böbrek tutuluşunda uygulanır.^[16] Etkisi 6 hafta kadar sürebilmektedir. Aritmi öyküsü varlığı, renal yetmezlik ve elektrolit bozukluğu taşikardi açısından dikkatli davranılmasını gerektirir. Bu uygulamada alt solunum yolu enfeksiyonu gelişme riskinin bir miktar

artabildiği belirtilmektedir. Oral tableti sabah içmenin hem etkinliği daha fazladır hem de hipofizer-adrenal aks süpresyonu yapıcı etkisi daha azdır. Oral yolla yüksek doz kullanımında günlük dozun 2/3'ü sabah ve 1/3'ü akşam verilerek üzere bölünür. Bu strateji immünoşüpresif etkiyi artırmak adına mantıklıdır, ancak aks süpresyonu olasılığını da beraberinde getirir. Bu nedenle gün içi bölünmüş doz uygulaması mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır.

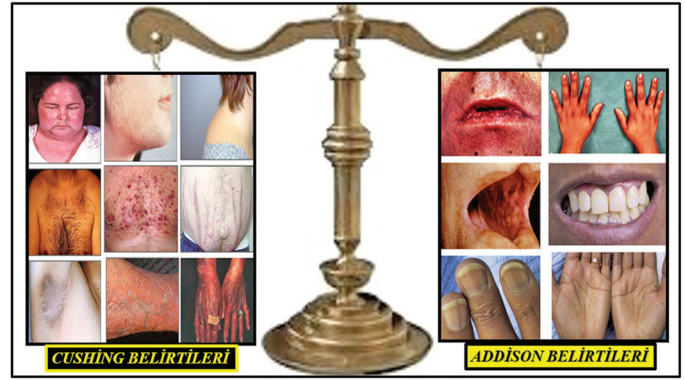
İlacın 10 günden az kullanımı "kısa", bir aydan daha fazla kullanımı ise "uzun" süreli kullanım şeklinde ifade edilmektedir. Glukokortikoid tedavinin RA'lı olgularda günümüzde özellikle erken dönemde hastalık modifiye edici antiromatizmal gibi davranıp radyolojik ilerlemeyi azalttığı düşünülmektedir. Bu endikasyonda genellikle düşük doz yeterli olmaktadır.^[17] Polimiyaljiya romatikada 15 mg/gün prednizolon şeklinde başlanıp yavaşça azaltılarak 6-12 ay süreyle kullanılmaktadır.^[18] Yüksek doz steroid dermatomyozit, polimiyozit ve vaskülitlerde ana tedavi şekli olup bazı RA, SLE, Still hastalığı ya da Sjögren sendromu olgularında da kullanılabilir.^[19] Orta doz ise birçok enflamatuvar hastalıkta başlangıç ve idame tedavisinde konumlandırılır. Bazen RA, SLE ve gut hastalarının mevcut tedavilerine bu dozda eklenir. Nadiren de tedaviye dirençli psöriyatik artrit, akut romatizmal ateş, mikst konnektif doku hastalığı ve sklerodermalı hastaların sağaltımında kullanım alanı bulmaktadır. RA, osteoartrit ve bilhassa monoartiküler spondiloartritlerde triamsinolonun intraartiküler yolla tatbik edilmesi sık gözlenen bir durumdur. Bu uygulamada büyük eklemlere 1 mL, diğer eklemlerde ise 0,5 ya da 0,25 mL'nin yeterli olabilmektedir. Tedavi edici etkisinin bir iki gün içinde başlayarak altı haftaya kadar sürdüğü belirtilir. Uygulama sıklığının ise 4-12 haftalık aralıklarla yılda en fazla 3 kez olacak şekilde düzenlenmesi önerilmektedir.^[20]

Hemolitik anemide 1-2 mg/kg/gün dozunda prednizolon bir veya ikiye bölünerek ağız ya da parenteral yolla başlanır. Dört-6 haftada içinde de 0,5 mg/kg/gün dozuna düşülür.

İmmün trombositopenik purpurada acil durumlarda 1 gr/gün metilprednizolon 3 gün süreyle uygulanır. Sonrasında oral yolla 1-2 mg/kg/gün dozunda tedaviye devam edilir. Lenfoid malignitelerde büyümeyi durdurucu ve apoptozisi indükleyici etkilerinin ön plana çıkmasıyla geniş kullanım alanına sahiptirler.^[21] Sarkoidozda genellikle 20-40 mg/gün prednizolon dozu yeterli olmaktadır. Adrenal krizde hidrokortizon teminindeki güçlük düşünülerek ilk 3 gün 25 mg prednizolon 8 saatte bir verilebileceği ve replasman olarak ise 5-7,5 mg/gün ile tedaviye devamın mümkün olduğu bilinmelidir. Takipte dozun 2/3'nün sabah, 1/3'ünün ise öğleden sonra verilmesi öğütlenmektedir. Subakut tiroiditte genelde 30-40 mg/gün metilprednizolon, tiroid krizinde ise 6-8 saatte bir 10-20 mg metilprednizolon yeterli olabilmektedir. Miksödem komasında tedavinin ilk 2 günü stres dozunda 8 saatte bir 100 mg hidrokortizona eşdeğer doz seçilmelidir. Graves oftalmopatisinde 1 mg/kg/gün gibi yüksek dozla, idiyopatik pulmoner fibroziste ise 60 mg/gün dozunda tedaviye başlanması öğütlenir. Astım atağında 0,5-2 mg/kg/gün prednizolon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesinde ise genelde 40 mg/gün tedavi lüzum halinde tatbik edilmektedir. Otoimmün hepatit ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarında 40-60 mg/gün prednizolon şeklinde tedaviye başlanır. Allerjik durumlar ve akut ürtikerde 1 mg/kg/gün ya da 40 mg/gün prednizolon tercih edilmelidir. Kafa içi basınç artışında ve spinal kord basısı varlığında deksametazon 10-16 mg yükleme yapıldıktan sonra altı saat arayla 4 mg şeklinde uygulanmaktadır. Bulantı ve kusmada 8 mg/gün deksametazon birkaç gün boyunca yardımcı tedavi ajanı olarak düşünülebilir. Son olarak maligniteye bağlı hiperkalsemiye 25 mg prednizolonun altı saat arayla önerildiği aktarılmalıdır.

Yan Etkiler

Glukokortikoid etkilerini düşünürken neticede terazinin bir ucunda Cushing sendromu diğer ucunda ise adrenal yetmezlik tablosu belirtilerinin bulunduğu akıld tutulmalıdır (Resim 1). Cushing sendromunda kortizol etkisi fazladır ve aydede yüz, hirsütizm, buffalo hörgücü, obezite, striya, incelmış deri, ekimoz, akne, osteoporoz, hiperglisemi, hipertansiyon ve yara iyileşmesinde gecikme gözlenebilir. Adrenal yetmezlikte ise kortizol eksikliği söz konusudur ve halsizlik, anoreksi, kilo kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, tuz açlığı, eklem ve kas ağrıları, hiperpigmentasyon varlığı, hipotansiyon ve hipoglisemiye yatkınlık gibi belirtiler saptanabilir.^[22] Steroid kullanımı sonrası gelişebilen yan etkiler Tablo 4'te detaylıca listelenmiştir. Bunların bir kısmı zaman içinde kümülatif etkiler sonucu, bazıları ise idiyosenkratik olarak ortaya çıkabilmektedir. Kısa dönem ve düşük doz uygulamalarda yan etki nadiren gözlenmektedir.



Resim 1. Steroid terazisi

Cushing belirtileri (Soldan sağa doğru sırayla): Aydede yüz, hirsütizm, buffalo hörgücü, kıvrım yerlerinde stria, akne, santral obezite ve stria, akantozis nigrikans, deri kalınlığında incelme, ekimoz ve kolay yaralanma; Addison belirtileri (Soldan sağa doğru sırayla): Dudak hiperpigmentasyonu, deri kıvrımlarında koyulaşma, ağız mukozasında mavimsi siyah pigmentasyon, gingival hiperpigmentasyon, tırnak yatağında kahverengi pigmentasyon, avuç içi kıvrımlarında hiperpigmentasyon

Hastalar üzerindeki etkileri gözlemlenmek adına RA tanısıyla düşük dozdaki kronik kullanım şekli çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Sonuçta kolesterol düzeyinin yükselebileceği ancak ilacın ateroskleroz riskini belirgin olarak artırmadığı görülmüştür. Ancak yine de kardivasküler risk faktörlerine göre düşük dansiteli lipoprotein değeri yüksek olan hastalara statin tedavisi önerilmiştir. Kalp yetmezliği ya da ölüm riskinde artış saptanmamıştır. Hastanın ek risk faktörü taşımadığı koşullarda pratik hayattaki köprü tedavisinde olduğu gibi uzun süreli olmayan steroid kullanımında enfeksiyon riskinin belirgin olarak artmadığı belirtilmektedir.^[23] Buna karşın yaşlı hastalar, diyabet tanısına sahip olanlar ve yüksek doz steroid tedavisi uygulananlar söz konusu ise enfeksiyon açısından dikkatli olunması gerektiği bildirilmektedir. Ayrıca bu tip kullanımda ülser sıklığı ve gastrointestinal hemoraji olasılığının belirgin olarak artmadığı gözlenmiş, ancak tahmin edileceği üzere beraberinde asetilsalisilik asit ya da non-steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı söz konusu ise riskin arttığı belirtilmektedir. Ancak ülser öyküsü varsa uzun süre yüksek doz steroid kullanımında peptik ülser hastalığı açısından riskin arttığı bildirilir. Yeni diabetes mellitus gelişiminin beklenmediği ancak bozulmuş glukoz toleransı varlığında diyabete ilerleme olabileceği vurgulanmaktadır.^[24] Kronik düşük doz tedavi seçeneğinde miyopati, aks süpresyonu, yara iyileşmesinde gecikme, akne ve hirsütizmin pratik hayatta pek beklenen sorunlar olmadığı görülmüş, ancak ciddi glokom riskinin düşük olduğu vurgulanmakla birlikte katarakt gelişebileceği bildirilmiştir.

Glukokortikoidlerin kesin kontraendikasyonu psikoz hali, aktif tüberküloz ve gözdeki herpes simpleks enfeksiyonudur. Göreceli kontraendikasyonları ise viral ve fungal enfeksiyonlar, diabetes mellitus, tromboflebit, osteoporoz, hipertansiyon, peptik ülser, psikoz eğilimi

Tablo 4. Glukokortikoidlerin yan etkileri

Nöropsikiyatrik	Baş ağrısı, vertigo, nöbet, öfori (E), depresyon, insomnia (E), akatizi, psikoz (I), psödötümör serebri (I)
Göz	Posterior subkapsüler katarakt (G, I), Glokom (I), egzoftalmus, sekonder viral - fungal enfeksiyon
Endokrin	Kilo alımı (E), diabetes mellitus, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks süpresyonu, sekonder adrenal yetmezlik, gonodatropin ve TSH salınımı inhibisyonu, T4'ün T3'e dönüşümü inhibisyonu, diabetes insipidus riski, büyüme geriliği (G)
Deri ve yumuşak doku	Deri incilmesi (G), purpura, cushingoid görünüm (U), alopesi, akne (G), hirsutizm, striya, hipertrikozis, yara iyileşmesinde gecikme (U), psöriyaziste kötüleşme
Kemik	Uzun kemiklerde ve vertebrada kırık riski, protein matrikste atrofi, osteoporoz (G), avasküler nekroz (U, I)
Kas	Kas kitlesinde kayıp, miyopati (U), ağrı, güçsüzlük
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, erken ateroskleroz (G), aritmi riski (pulse tedavide), serum lipoprotein düzenlerinde bozulma (G), tromboembolizm, tromboflebit, kalp yetmezliği riski, sempatik ve vazokonstriktör maddelere duyarlılığı artırdığından eksikliğinde dolaşım kollapsı riskinde artış
Gastrointestinal sistem	Gastrit, bulantı, kusma, peptik ülser, ülseratif özofajit, pankreatit (I), steatohepatit (G), visseral perforasyon riski
Renal	Metabolik alkaloz, artmış potasyum atılımı sonucu hipokalemi, sıvı volümünde değişiklik ve ödem riski (E), sodyum retansiyonu, artmış kalsiyum atılımı
Genitoüriner sistem	Amenore, postmenopozal kanama, infertilite, intrauterin büyüme geriliği
Enfeksiyon	Enfeksiyon riskinde artış (U), enfeksiyon tablosunun baskılanması, fırsatçı enfeksiyonlar, herpes zoster

E: Erken dönem, G: Geç dönem, I: İdiyosenkratik, U: Uzun dönem, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

ve konjestif kalp yetmezliği oluşturmaktadır. Ancak pratik hayatta klinik gereklilik ön planda ise bu hallerde dahi steroid tedavisi uygulanmaktadır. Steroid tedavisini başlamak kadar azaltma ve kesme aşamaları da hüner ister. Otoimmün ya da enflamatuvar hadiselerin tedavilerinde doz klinik durum elverdiği zaman akut faz yanıtı ve yan etkiler gözetilerek adrenal fonksiyonların normale dönmesine izin verecek şekilde yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Esas amaç hastalığı kontrol altına alan en düşük doza ulaşmaktır. Hızlı azaltma durumunda mevcut hastalıkta alevlenme gelişebilir. Klinik alevlenme ya da nüks ortaya çıktığında azaltılmakta olan doz bir önceki seviyeye ya da biraz üstüne çıkarılmalıdır. İlaç hızlı bir şekilde kesildiğinde erken dönemde bulantı, kusma ve halsizlik gibi şikayetlerin başı çektiği adrenal yetmezlik belirtileri gelişir. Steroid tedavisinin ani kesilebileceği durumlar olarak sadece ani psikoz hali ya da hızlıca perforasyon ve körlük yapabilen herpetik korneal ülser gelişimi örnek olarak verilebilir. Üç haftadan kısa süreli kullanımda doz hızlıca kesilebilirken daha uzun süreli olan kullanımlarda hastalık ve olguya göre değişmekle birlikte %10-20 oranında 1-4 haftada bir azaltılarak yavaşça kesilmelidir. Dozun azaltılma aşamasında eğer antiromatizmal amaçlı steroid kullanımı söz konusu ise zemindeki hastalığın doğasına ve klinik evresine bakılarak başka bir immünoşüpresif ilacın eklenmesi sürecin daha garantili olarak yürütülmesini sağlayacaktır.

Aks Baskılanması ve Perioperatif Yaklaşım

Kronik glukokortikoid kullanımında hipotalamo-pitüiter-adrenal aksı baskılanmış kabul edilen kişiler Cushingoid görünüme sahip olanlar ya da 3 haftadan uzun süreyle 20 mg/günden yüksek dozda prednizolon tatbik edilenlerdir. İlaç kesildikten sonra aks süpresyonunun tam olarak ortadan kalkması 6-12 ayı bulabilmektedir. Aksın baskılanmadığı

düşünülen durumlar ise hangi dozda olursa olsun 3 haftadan kısa süreli kullanım ve süreden bağımsız olarak 5 mg/günden daha düşük dozdaki prednizolon uygulamasıdır. Acil cerrahi başta olmak üzere akut stres yaratan hallerde ya da tedaviyi ani kesmeyi gerektirecek durumlarla karşı karşıya isek aksın baskılanıp baskılanmadığından emin olmak için yeterli zaman varsa ACTH stimülasyon testi yapılabilir. Bu mümkün değil ise olgu direkt adrenal yetmezlik tablosunda kabul edilmelidir. Kronik steroid tedavisi altında olup stres hali yaşayan bu tip hastalar üzerinde en sık yapılan hata "Hastamda enfeksiyon var. Steroid tedavisi hastama zarar verebileceğinden hemen bu ilacı kesmeliyim." örneğinde olduğu gibi koruyucu reflekslerdir. Halbuki; steroid tedavisi bu tip hastalarda mutlaka devam ettirilmeli hatta ilave stres dozu tatbik edilmelidir.^[25] Bu aşamada kronik steroid kullanım öyküsü olan hastalara perioperatif yaklaşımdan bahsedilmesi uygun düşecektir. Minör girişimler ya da lokal anestezi ile yapılan işlemlerde hastanın günlük aldığı dozun devamı yeterli olacaktır. Ancak alt ekstremitte revaskularizasyonu ya da total kalça protezi gibi orta riskli operasyonlarda preoperatif 10 mg metilprednizolon stres dozu olarak yapılmalı ve post-op ilk 24 saat 5 mg metilprednizolon 3x1 şeklinde uygulanıp sonra kullanmakta olduğu dozla devam edilmelidir. Gastrektomi ve kolektomi örneğinde olduğu gibi majör riskli girişimlerde ise preoperatif 20 mg metilprednizolon yapıp post-op ilk 24 saat 10 mg metilprednizolon 3x1 şeklinde tatbik edilmelidir. Ardından günlük doz yarıya düşülerek kullanmakta olduğu doza kadar inilmelidir. Ayrıca eklem protezi operasyonları öncesinde kişinin steroid kullanıp kullanmadığına bakılmaksızın 0,1 mg/kg/gün deksametazonun post-op bulantı, kusma, ağrı ve hareket kısıtlılığı açısından anlamlı fayda sağladığı belirtilmektedir.^[26]

Tedavideki Özel Durumlar

- **Gebelik:** Steroidler genel olarak anne ve çocuk tarafından iyi tolere edilirler. Prednizolon ve metilprednizolon, plasentadaki 11 β hidroksi dehidrogenaz enzimi tarafından inaktif metabolitlerine çevrildiği için fetüse geçemezler. Anne adaylarının medikal tedavilerinde enflamasyonun müdahalesiz bırakılmasının gebelik üzerinde belirgin istenmeyen etkiler oluşturması mantığıyla bu etken maddeler bahsedilen özelliğinden dolayı lüzum halinde kullanılmaktadırlar (gebelik kategorisi B). Dekametazon ya da betametazonun değişmeden fetusa ulaşabildiği ve çeşitli enzimleri aktive ederek akciğer maturasyonuna katkı sunduğundan daha önce bahsedilmişti. Annede 5-10 mg/gün şeklindeki steroid kullanımı gestasyonel diyabet, hipertansiyon, preeklampsi ve erken membran rüptürü için risk faktörü olarak kabul edilir. Ancak bu durumun neonatal enfeksiyon açısından risk artışı taşımadığı belirtilmektedir. Annede kronik steroid kullanımı mevcut olduğunda doğum öncesi stres dozu (10 mg metilprednizolon) planlanmalıdır. Steroid tedavisi altındaki annenin emzirmesinde çocuk için belirgin bir sakınca yoktur. Anne sütüne ancak plazmadaki ilaç düzeyinin %5-25'i geçebilmektedir. Bu nedenle yine de 20 mg/günden daha yüksek dozdaki kullanımlarda annenin ilaç alımı sonrası 4 saat çocuğu emzirmemesi önerilmektedir.^[27]

- **Diabetes mellitus:** Glukokortikoidlerin neden olduğu proteoliz ve lipoliz sonrasında açığa çıkan alanin, gliserol ve diğer substratların karaciğerde substrat olarak kullanılmasıyla hepatik glukoneogenez artar, insülinin reseptör ve post-reseptör fonksiyonlarının değişmesiyle adipoz dokuda glukoz kullanımını azalır ve adiponektin üretimi azalır.^[28] Mevcut diyabet kötüleşebildiği gibi sık olmayarak yeni diyabet de gelişebilir. Kolaylaştırıcı faktörler ileri yaş, obezite, yüksek steroid dozu, aile bireylerinde diyabet ya da hastanın geçmişinde gestasyonel diyabet öyküsünün bulunması olarak sayılabilir.^[29] Riskin düşük doza maruziyette 1,8 kat arttığı hesaplanırken 25 mg/günün üzerindeki dozlarda bu oran 7'ye yükselmektedir. Yeni tanı diyabet sıklığı hakkında net bir ifade bulunmak zor olsa da organ nakli sonrası steroid kullanımıyla %20-30'lar civarı saptandığı bildirilmektedir.^[30] Bu süreçte amaç optimal glisemik kontrolü sağlarken hastayı hipoglisemiden veya hiperglisemik acil durumlardan korumaktır. Neyse ki steroidlerin glukoneojenik ve glikojenik etkileri olması nedeniyle ketoasidoz pek beklenen bir durum değildir. Glukokortikoidlerin bahsettiğimiz negatif yöndeki etkileri geri dönüşlüdür. İlaç alınmadığı günlerde kan glukoz düzeyleri normale döner. Ayrıca ilacın kesilmesi insülin veya oral antidiyabetik ajan ihtiyacını da ortadan kaldırmaktadır. Açlıktan çok bilhassa öğleden sonra tokluk hiperglisemileri

gelişmesi önemlidir. Bu yüzden taramada postprandiyal glukoz ölçümleri önerilmektedir.^[31]

Özellikle akut yüksek doz steroid ile beta hücre disfonksiyonu gelişmektedir. Periferde insülinin reseptör sayısında pek değişiklik gözlenmeden insülinin bağlanma yeteneği zaafa uğramaktadır. Bu etkinin 6 saat içinde gelişerek 16 saatten daha uzun sürdüğü bildirilmektedir. Bu aşamada kan glukoz regülasyonu için tek başına diyet genellikle yeterli olamayıp yüksek doz insülin ihtiyacı doğmaktadır. Önceden bilinen diyabeti olan hastalarda steroid tedavisiyle birlikte insülin ihtiyacının %50 artacağı bildirilir. Pratik olarak birey insülin tedavisi altında ise insülin dozunun %20-40 oranında artırılması öğütlenir. Sürekli insülin infüzyonu da bazı hallerde diğer bir tedavi seçeneğidir. Kronik steroid kullanımında açlık kan şekeri 200 mg/dL'nin altında ise diyet ve özellikle glinid grubu oral antidiyabetikler ile tedavi uygulanabilir. Metformin ve sülfanilüre kullanımı önerilmemektedir. Akarbozun tokluk hiperglisemisi üzerine olan etkisi de faydalı olabilir. Açlık kan şekeri 200 mg/dL'den yüksek saptananlara ise direkt insülin tedavisi ya da GLP-1 analogları önerilmektedir. Özellikle prandiyel kısa etkili insülinler tokluk kan şekeri için etkin olacaktır. Nokturnal hipoglisemi riski olabileceği için bazal insülin dozu normalden daha düşük tutulmalıdır. İzlemede günlük insülin ihtiyacı 10-15 ünitenin altına indiğinde ise insülin kesilebilir veya oral antidiyabetik ilaca geçilebilmektedir.

- **Kardiyovasküler sistem:** Hipertansiyon yüksek doz steroid ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20'sinde gelişir. Kan basıncındaki artış özellikle dozla ilişkili olup 24 saat içerisinde ortaya çıkmaktadır. Yaşlılarda ve ailesinde hipertansiyon öyküsü olanlarda daha sık gözlenen bu durumun mekanizması belirsizdir, ancak sıvı retansiyonu ve ödem etkili faktörlerin başında gelmektedir.^[32] Ayrıca hepatik anjiyotensinojen üretiminin uyarılması sonrası aldosteron sekresyonundaki hafif yükselmenin, anjiyotensine olan vasküler duyarlılığın artmasının, prostaglandin E2 ve kallikrein gibi vazodilatatörlerin konsantrasyonlarındaki azalmanın bu konuda belirleyici oldukları düşünülmektedir. 7,5 mg/gün üzerindeki steroid dozu bu konuda bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte olup tedavisinde diüretik tercihi ön plana çıkarılmaktadır.

Glukokortikoidler nitrik oksit ve prostaglandin üretimleri sonrasında renal vazodilatasyon sağlayarak glomerüler filtrasyon oranını artırabilir. Kardiyorenal sendromda artan sitokin ve nörohormonların etkileri ile kimi hastalarda gelişen diüretik direncinde kullanım alanları araştırılmıştır. Bu konuda antiinflamatuvar özelliklerine ek olarak genomik etkilerle natriüretik peptid reseptör A sayısını artırabildikleri ve bu sayede hipotalamusta su isteğinde azalma, böbrek

toplayıcı tübüllerinde ise atriyal natriüretik peptide olan duyarlılıkta artış sağlayabilecekleri düşünülmektedir.^[33] Kronik steroid kullanımında kolesterol düzeyinde artışla birlikte miyokard enfarktüsü ve iskemik inme riskinin yaklaşık 2,5 kat arttığı belirtilmektedir.^[34] Steroid tedavisi sonrası iyatrojenik Cushing sendromu gelişen ile gelişmeyen hastalar ve kontrol sağlıklı grubun bir yıl boyunca takip edilerek incelendiği çalışmada kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski değerlendirilmiştir. Sonuçta Cushing sendromu gelişen kişilerde riskin 4,16 kat arttığı saptanmıştır.^[35]

• **Kas ve kemik doku:** Glukokortikoidler renal kalsiyum reabsorpsiyonunu ve D vitaminine ters yönde etki göstererek intestinal kalsiyum emilimini azaltırlar. Sonuçta rezorpsiyon artarak kemik formasyonu azalmaya başlar. Yapılan çalışmalarda kemik kaybının en çok tedavinin ilk 6 ayı içinde geliştiği anlaşılmıştır (ilk yıl için %12).^[36] İlaç kullanımına daha uzun süre devam edilirse yavaş bir şekilde ama devamlı bir kayıp süregider (yıllık oran %2). Osteoporoz temelde trabeküler kemiğin yoğun olduğu lomber omurga, proksimal femur ve distal radius bölgelerini etkilemekte ve kırık riskini de beraberinde getirmektedir. Kronik steroid tedavisi alanların yaklaşık %50'sinde fraktür gelişmektedir. Bunların ancak %30'u semptomatiktir. Önlem için glukokortikoid tedavisinin başlangıcında ve bir yıl sonra kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi önerilmektedir. Ölçümünün bilhassa vertebral bölgede daha yararlı bilgiler sunacağı belirtilmektedir. Günlük prednizolon dozu 5 mg/günden fazla ve 3 aydan uzun süreli tedavi söz konusu ise osteoporoz için önlem alınması önerilir. Ülkemizdeki mevcut sağlık uygulama tebliği kararları gereği bu tip hastalara T-skoru ≤ -1 ise bifosfonat raporu çıkarılabilmektedir. Düzenli egzersiz, yürüyüş, en az 1.500 mg/gün kalsiyum ve en az 400 İU D vitamini replasman alınabilecek önlemler arasındadır.

Glukokortikoidlerin fizyolojik dozun üstünde sürekli kullanıldığında bir diğer etkisi epifizyel ve metafizyel enfarktılara neden olmasıdır. Osteonekroz en sık femur başı, kondiller, humerus başı ve talusta gelişebilir. Patofizyolojide endotel hasarı, dislipidemi, yağ embolisi ve lokal hiperkoagülan ortam gelişmesi üzerinde durulmaktadır.^[37] Yüksek doz kullanımda %40'lara kadar yükselen oranlar söz konusu olabilir. Bu noktada predispozan faktörler olarak alkol kullanımı, hematolojik hadise varlığı, radyasyon maruziyeti ve İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus/HIV) enfeksiyonu varlığı sayılmaktadır. Femur başında geliştiğinde yanlışlıkla bel ağrısına yönlendirilmesi önemli klinik hata olabilmektedir. Miyopati ise genel olarak uzun süre yüksek doz kullanımında gelişebilen bir durumdur. Ancak bir aydan daha uzun

süreli 30 mg/günden daha yüksek kullanımın bu konuda yeterli olduğu da bildirilmektedir. Burada özellikle alt ekstremitelerde güçsüzlük şikayeti ön plandadır.^[38] Kreatin kinaz genelde yükselmez ve kas biopsisinde nekrozdan ziyade atrofi izlenir. Kalça fleksör testi değerlendirme açısından yardımcıdır. Steroid tedavisinin kesilmesi ile genellikle bu patoloji gerilemektedir.

• **Enfeksiyon ve profilaksi:** Genel bir ifadeyle uzun süre glukokortikoid kullanımda risk yükselir. Ancak 10 mg/günün altında ve kümülatif dozun 700 mg'den az olduğu prednizon tatbikinde riskin artmadığı da bildirilmektedir.^[39] Hastanın yaşı, altta yatan hastalık ve ek immünoşüpresif kullanımı gibi faktörler de bu konuda belirleyicidir. Romatolojik hastalığı olanlarda Pneumocystis jiroveci pnömonisi, tüberküloz ve Herpes zoster enfeksiyonu açısından uyanık olunmalıdır. Atipik enfeksiyon klinikleri açısından dikkatli olunmalı ve klasik enfeksiyon bulgularının baskılanabileceği de unutulmamalıdır. Latent tüberkülozun aktivasyonu söz konusu olabileceğinden uzun süreli yüksek dozla steroid tedavisi öncesi tüberküloz açısından araştırma yapılması ve zona gelişimi açısından uyanık olunması önerilmektedir. Bu amaçla akciğer grafisi ve tüberkülin deri testi (Purified Protein Derivative-PPD) değerlendirmesi önerilmektedir. Bu noktada PPD pozitifliği için; Bacillus Calmette Guerin skarı olanlarda 15 mm, skarı olmayanlarda 10 mm ve bağışıklığı baskılanmış kabul edilen kişilerde (1 ay süreyle 15 mg/günden fazla prednizolon kullanımı) 5 mm'nin sınır olduğu vurgulanmalıdır.^[40] Sağlık Bakanlığı 4 haftadan uzun süreyle günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid kullanacak hastalara PPD değeri 5 mm ve üzeri ise tüberküloz açısından kemoproflaksi önermektedir (Tablo 5). Glukokortikoid kullanımında influenza ve tetanoz aşısı yaptırılabilir. Ancak kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği, zona, hac ziyareti yapacaklara uygulanan sarı humma aşısı ve canlı rota virüs aşısının kontraendike olduğu bilinmelidir. Bu tip durumlarda aşılama açısından görüş istendiğinde steroid tedavisinin başlangıcından 2-4 hafta önce ya da bitiminden 1 ay sonra izin verildiği bilinmelidir.

Tablo 5. Glukokortikoid kullanımında profilaksi

HEPATİT B	STEROİD	Süre	Doz	HbsAg	Anti Hbc	Risk	Profilaksi
		< 1 hf	Farketmez	-	+	Düşük	-
< 1 hf	Farketmez	+	+	Düşük	-		
> 4 hf	< 10 mg	-	+	Düşük	-		
> 4 hf	< 10 mg	+	+	Orta	+		
> 4 hf	> 10 mg	-	+	Orta	+		
> 4 hf	> 10 mg	+	+	Yüksek	+		

TÜBERKÜLOZ	STEROİD	Süre	Doz	Tüberkülin Deri Testi	Kemoproflaksi
		> 4 hf	> 15 mg	> 5 mm	Izoniyazid (5mg/kg – Maksimum 300 mg) 9 ay süreyle

Beklametazon dipropionate 1972 yılında ilk kez astım hastalığında inhaler formda kullanılmaya başlanmıştır. İlaç miktarının %80'e yakınının yutulduğu ve akciğere gidemediği bu kullanım şeklinde zaman içinde oral kandidiyazis ve üst solunum yolu tahrişine bağlı ses kısıklığı geliştiği gözlenmektedir.^[41] Bu etkiler ağız yıkama ve özel aracı cihaz kullanımı ile önlenmektedir. Septik şoktaki erişkin hastalarda hipotansiyonu düzeltmek için gerekli sıvı ve vazopresör desteğine rağmen kan basıncı yanıtı yetersizse intravenöz hidrokortizon verilmesi düşünülmelidir.^[42] Bu endikasyonda hidrokortizon dozu 300 mg/günden az tutulmamalıdır. Sepsis tedavisi için ise kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir. Meningeal enfeksiyon esnasında enfeksiyöz vaskülitte bağlı tromboz ve spazm gelişimi enfarkta yol açabilmektedir. Ayrıca deneysel hayvan çalışmalarında pnömokok menenjitli olanlarda bakteriyolitik tedavi sonrasında pnömokok hücre duvarı bileşenlerinin BOS içinde açığa çıkmasının subarahnoid boşlukta enflamasyonu artırdığı görülmüştür. Metilprednizolonun araşidonik asit metabolizmasının siklooksijenaz enzim yolağını inhibe etmesi ile bu etkilerin hafifletildiği gösterilmiştir. Steroid tedavisi eklenen erişkin menenjitli hastalarda mortalite, işitme kaybı ve nörolojik sekel anlamlı olarak daha düşük oranlarda elde edilmiştir. Bu sebeple tüberküloz ve akut bakteriyel menenjitte bakteriyel toksine bağlı enflamasyonu ve uzun dönemde komplikasyonları önlemek yönünden steroid kullanımı yararlı kabul edilmektedir. Benzer şekilde ağır tablo sergileyen nörobruselloz olgu serilerinde de yararlı bulgular saptandığı bildirilmiştir. Pneumocystis jiroveci pnömonisinde antimikrobiyal tedavi başladıktan sonra klinikte kötüleşme yaşanabilir. Antibiyotik eşliğinde glukokortikoid verilmesinin bu komplikasyonun önlenmesindeki etkinliği araştırılmış ve ağır şiddette hastalığı olan HIV pozitif hastalarda kullanılması konusunda görüş birliğine varılmıştır. Alerjik bronkopulmoner aspergillozda hava yollarında aspergillus türlerine karşı var olan destrüktif enflamatuvar yanıtın tedavisinde yine antifungallerle birlikte kortikosteroid verilmesi esastır.

Ülkemizde HBsAg pozitiflik oranı %4 ve anti-HBc Ig M pozitifliği %30 civarındadır. Toplumumuzda hepatit B virüsü (HBV) taşıdığı bilenenlerin oranı ise sadece %10'dur. HBV serolojik olarak iyileşme sonrası bile varlığını vücutta sürdürebilmektedir. Bir hasta immünoşüpresif ilaç kullanıldığında hepatositte gizlenmiş olan cccDNA'dan viral replikasyon başlayarak tekrar HBV reaktivasyonu gelişebilmektedir. Reaktivasyon, karaciğer fonksiyon testlerinde 3 kat artış olup tekrardan HBsAg'de ya da HBV DNA'da pozitifleşme gerçekleşmesi anlamına gelmektedir. Yapılan analizlerde reaktivasyon riski düşük (%1'den az), orta (%1-10) ve yüksek (%10-20) olarak hesaplanmıştır (Tablo 5).^[43] Klinik tablo asemptomatikten karaciğer yetersizliğine kadar geniş bir yelpazede açığa çıkabilmekte ve mortalite

riski yaklaşık %20 olarak hesaplanmaktadır. Orta ve yüksek riskli gruptaki hastalar profilaksi amaçlı steroid tedavisi ile eş zamanlı olarak oral antivirallerden entekavir ya da tenofavir tercih edilmesi vurgulanmaktadır. Kemoprofilaksinin ise 12 ay kadar sürdürülmesi önerilmektedir.

Hasta ile İletişim ve Önlemler

Sosyal önlemler olarak hasta glukokortikoid tedavisi başlangıcında tedavinin gerekliliği ve steroidler hakkında bilgilendirilmelidir. Yan etkileri aktarılıp ve düzenli ilaç kullanım konusu vurgulanmalıdır. Başlangıç değerlendirmesinde glukoz, lüzum halinde hemoglobin A1c düzeyi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, bazal elektrolitler ve hepatit markerları istenmesi önerilmektedir. Akciğer grafisi çekilip gerektiğinde tüberküloz deri testi ya da kuantiferon testi devreye sokulmalıdır. Katarakt ve glokom açısından öykü alınmalı ve gerekirse oftalmolojik muayeneye yönlendirilmelidir.^[44] Geçmişteki nöropsikiyatrik bozukluk ve intihar girişimi açısından uyanık olmak gerekir. Hastalara kilo alımını önlemek ve metabolik yan etkileri azaltmak adına tuz, şeker, rafine karbonhidrat ve katı yağlardan sakınmaları öğütlenmelidir. Ayrıca aşırı kaloriden sakınmaları, bol su tüketmeleri, kalsiyum takviyesi için süt ürünleri tüketimi ve potasyumdan zengin gıdaların tercih edilmesi önerilmektedir. Sigara ve alkolden kaçınmaları aktarılıp ağırlık taşıyıcı egzersizler ve riskli kişilerde tansiyon takibi önerilmektedir.^[45]

Sonuç

Neticede, modern tıp teknolojisindeki akıl almaz tüm bilimsel gelişmelere rağmen hekimlik pratiğinde halen yerini alacak bir ilaç bulunamayan steroidlerin kullanım mantığı adeta özdeyiş şeklindeki "doğru yerde, gereği kadar çok ve mümkün olabildiği kadar az" ifadesiyle aktarılmalıdır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar herhangi bir yerden finansal destek almadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

1. Cannon GW. Kortikosteroidler dahil immünoşüpresif ilaçlar. İçinde: Goldman L, Schafer AI, editors. Cecil Medicine. 24. Basım. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2015:159-61.
2. Cain DW, Cidrowski JA. Specificity and sensitivity of glucocorticoid signaling in health and disease. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015;29:545-56.
3. Glyn J. The discovery and early use of cortisone. J R Soc Med 1998;91:513-7.
4. Aral Y. Adrenal korteks hastalıklarına giriş. İçinde: İlicin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unal S, editors. İç Hastalıkları. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2012; 2028-50.

5. Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718-22.
6. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care* 2018;63:655-70.
7. Aydın G, Ata AM. Romatolojide glukokortikoidler. İçinde: Ataman S, Bodur H, editors. Romatoloji e-Kitap. Ankara: Turkish League Against Rheumatism; 2019:1-25.
8. Adcock IM, Mumby S. Glucocorticoids. *Handb Exp Pharmacol* 2017;237:171-96.
9. Cruz-Topete D, Cidrowski JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2015;22:20-32.
10. Ronchetti S, Ricci E, Migliorati G, Gentili M, Riccardi C. How glucocorticoids affect the neutrophil life. *Int J Mol Sci* 2018;19:4090.
11. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.
12. Desmet SJ, De Bosscher K. Glucocorticoid receptors: finding the middle ground. *J Clin Invest* 2017;127:1136-45.
13. Chirumamilla CS, Palagani A, Kamaraj B, et al. Selective Glucocorticoid Receptor Properties of GSK866 Analogs with Cysteine Reactive Warheads. *Front Immunol* 2017;8:1324.
14. Krasselt M, Baerwald C. Efficacy and safety of modified-release prednisone in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:1047-58.
15. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and Biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964-75.
16. Buttgerit F, Da Silva JA, Boers M, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718-22.
17. Safy M, de Hair MJH, Jacobs JW, Buttgerit F, Kraan MC, van Laar JM. Efficacy and safety of selective glucocorticoid receptor modulators in comparison to glucocorticoids in arthritis, a systematic review. *PLoS One* 2017;12:e0188810. doi: 10.1371/journal.pone.0188810.
18. Camellino D, Dejaco C. Update on treatment of polymyalgia rheumatica. *Reumatismo* 2018;70:59-66.
19. Postolova A, Chen JK, Chung L. Corticosteroids in myositis and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;2:103.
20. Van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther* 2014;16(Suppl 2):S2.
21. Pufall MA. Glucocorticoids and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2015;872:315-33.
22. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci* 2017;18:2201.
23. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin North Am* 2016;42:157-76, ix-x.
24. den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum* 2012;64:639-46.
25. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:30.
26. Yue C, Wei R, Liu Y. Perioperative systemic steroid for rapid recovery in total knee and hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Orthop Surg Res* 2017;12:100.
27. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2017;43:489-502.
28. Hwang JL, Roy E, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30:96-102.
29. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinol Metab* 2017;32:180-9.
30. Cayakar A, Küçük IG. İç Hastalıkları penceresinden kalp ve akciğer nakline bakış. *İç Hastalıkları Dergisi* 2018;25:99-122.
31. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:469-74.
32. Grossman E, Messerli FH. Hipertansiyon. Braunwald'ın Kalp Hastalıkları Ek Kitabı. İçinde: Black HR, Elliott WJ, editors. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2009:144-9.
33. Liu C, Liu K. Effects of glucocorticoids in potentiating diuresis in heart failure patients with diuretic resistance. *J Cardiac Fail* 2014;20:625-9.
34. Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, Lebbé C, Flahault A. Corticosteroid-induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1102-6.
35. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ* 2012;345:e4928.
36. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
37. Zhang Q, L V J, Jin L. Role of coagulopathy in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Int Med Res* 2018;46:2141-8.
38. Kasıfoğlu T. İnflamatuvar kas hastalığı. İçinde: Sayarlıoğlu M, editor. ROVAG Romatoloji Vaka Derlemeleri-I. İstanbul: Türkiye Romatoloji Derneği; 2010:109-16.
39. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989;11:954-63.
40. No authors listed. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.

41. Sutter SA, Stein EM. The skeletal effects of inhaled glucocorticoids. *Curr Osteoporos Rep* 2016;14:106-13.
42. Gibbison, López-López JA, Higgins JP, et al. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis *Critical Care* 2017;21:78.
43. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on Prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-44.
44. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: a comprehensive review: a review of glucocorticoid pharmacology and bone health. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1-9.
45. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1905-13.

Takayasu arteriti tanısı olan iki kız kardeş: Klinik olgu

Two sisters with the diagnosis of Takayasu's arteritis: A clinical case

Seval Sarıkaya¹, Gökhan Sargın², Taşkın Şentürk²

¹Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Aydın, Türkiye

Öz

Takayasu arteriti, öncelikle arkus aorta ve arkus aortanın ana dallarını etkileyen granülatöz bir arterittir. Etiyolojide genetik faktörler ve immünolojik mekanizmaların önemli rolü bulunmaktadır. Ailesel yatkınlığın HLA-B*52 aleli ve tümör nekroz faktör- α -308 A/G polimorfizmi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Amacımız Takayasu arteriti tanısı konulan 25 ve 28 yaşında 2 kız kardeş hastayı sunmaktır. Yirmi beş yaşında kadın hasta, sağ supraklavikular bölgede yaklaşık 2 haftadan beri olan pulsatil kitle ve Horner sendromu bulguları ile kliniğimize başvurdu. Hastada üst ekstremiteler arasında tansiyon ve nabız farkı, sol subklavyen arter trasesi üzerinde üfürüm ve sedimentasyon yüksekliği saptandı. Aortografide sağda subklavyen arter, vertebral arter ve karotis arter arasında anevrizmatik dolum fazlalığı bulundu. Steroid, metotreksat ve azatioprin (metotreksat ilişkili yan etki nedeniyle) başlandı ve tam yanıt elde edilen hasta halen kliniğimizde takiptedir. Yirmi sekiz yaşında kadın hasta, Takayasu arteriti tanısıyla takip edilmekte olup birinci olgunun ablasıdır. Takayasu arteriti tanısı 15 yaşında konulmuş ve hastalık baş ağrısı, baş dönmesi ve senkop kliniği ile ortaya çıkmıştır. Tam remisyonda olan hasta steroid, metotreksat ve folik asit tedavileri ile halen kliniğimizde takiptedir. Takayasu arteritinde tanımlanan ailesel birliktelikler olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir. Bir olgu sunumunda yedi kardeşin beşinde Takayasu arteriti saptanması hastalığın genetik kökeni olduğunu düşündürmektedir. Takayasu arteriti olan kardeşler farklı klinik bulgular ile başvurabilir ve hastalık başlangıcı farklı yaşlarda olabilir. Olgularımız, hastalıkta ailesel birlikteliğe dikkat çekilmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Takayasu arteriti, genetik, ailesel birliktelik

Abstract

Takayasu's arteritis is a granulomatous arteritis that primarily affects the major branches of the aortic arch and aortic arch itself. Genetic factors and immunological mechanisms play an important role in its etiology. It has been reported that familial predisposition may be related to the HLA-B*52 allele and tumor necrosis factor- α -308 A/G polymorphism. Our aim is to present two cases including 25- and 28-year-old sisters who were diagnosed with Takayasu's arteritis. A 25-year-old female patient was admitted to our clinic with the findings of pulsatile mass, which had been in the right supraclavicular region for about 2 weeks, and Horner syndrome. Blood pressure and pulse difference between upper extremities, murmur on left subclavian artery trace and elevated sedimentation were determined. Aortography showed an aneurysmatic filling between the right subclavian artery, vertebral artery and carotid artery. Steroids, methotrexate and azathioprine (due to methotrexate-related side effects) were started and the patient with a complete response is still in our clinic. A 28-year-old female patient is being followed with the diagnosis of Takayasu's arteritis and she is the older sister of the first case. Takayasu's arteritis was diagnosed at the age of 15 years and the disease appeared with headache, dizziness and syncope. The patient with a complete response to the disease is still being followed up in our clinic with steroid, methotrexate and folic acid treatments. Familial associations defined in Takayasu's arteritis have been reported as case reports. In a case report, the detection of Takayasu's arteritis in five of the seven siblings suggests that the disease has a genetic origin. Siblings with Takayasu's arteritis may present with different clinical findings and the onset of the disease can be at different ages. Our cases are important in terms of drawing attention to familial association in the disease.

Keywords: Takayasu's arteritis, genetics, familial association

Giriş

Takayasu arteriti, öncelikle arkus aorta ve arkus aortanın ana dallarını etkileyen granülatöz bir arterittir.^[1,2] Devam eden enflamasyon geç dönemde damarlarda fibrozis, stenoz

ve oklüzyona yol açarak klinik bulguların oluşmasına neden olmaktadır.^[2] Takayasu arteriti sınıflanması, 1990 Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflandırma kriterlerine göre yapılmaktadır.^[3] Klasifikasyon kriterleri içerisinde

İletişim / Correspondence:

Asst. Dr. Seval Sarıkaya, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Tel.: +90 530 211 03 50 E-posta: dr-svs@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9885-9766

Geliş Tarihi / Received: 24.02.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 06.04.2020

Atıf / Cite this article as: Sarıkaya S, Sargın G, Şentürk T. Two sisters with the diagnosis of takayasu arteritis: A clinical case.

Ulus Romatol Derg 2021;13(2):85-87

©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.



hastalık ile ilişkili belirti ve bulguların 40 yaşından önce başlaması, ekstremitelerde kladikasyon olması, brakial arter nabzında azalma, kollar arasında sistolik kan basıncında 10 mmHg'den fazla farklılık olması, subklavyen arter ya da aort üzerinde üfürüm duyulması ve arteriyogram anormallikleri bulunmaktadır.^[3] Takayasu arteriti, anjiyografik olarak 5 sınıfa ayrılmaktadır:^[4] tip I: arkus aorta ve dallarını, tip II-a: asendan aorta, arkus aorta ve dallarını, tip II-b: asendan aorta, arkus aorta ve dalları ile desenden torasik aortayı, tip III: desenden torasik aorta, abdominal aorta ve/veya renal arterleri, tip IV: abdominal aort ve/veya renal arterleri etkilemektedir. Tip V ise tip II-b ve tip IV'ü kapsamaktadır.^[4]

Takayasu arteriti, coğrafi dağılım olarak Uzak Doğu Asya, Hindistan ve Meksika'da sık görülürken Avrupa'da daha az görülmektedir.^[2] Etiyolojide genetik faktörler ve immünolojik mekanizmaların önemli rolü bulunmaktadır.^[2,5] Genetik olarak HLA-Bw524-6 ve Bw547'nin hastalık ile güçlü bir ilişkisi vardır.^[6] Ailesel yatkınlığın ise HLA-B*52 aleli ve tümör nekroz faktör (TNF)- α -308 A/G polimorfizmi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.^[7] Takayasu arteritinde tanımlanan ailesel birliktelikler daha çok olgu sunumları şeklindedir.^[8-11] Monozigotik ikizlerde Takayasu arteriti olması, bir erkeğin kız kardeşi ile birlikte Takayasu arteriti tanısı alması ve başka bir ailede yedi kardeşin beşinde Takayasu arteriti olması bildirilen olgu sunumlarından bazılarıdır.^[8-11] Biz burada, Takayasu arteriti tanısı konulan 25 ve 28 yaşlarında 2 kız kardeş hastayı sunmayı amaçladık.

Olgu

Olgu 1: Yirmi beş yaşında kadın hasta, sağ supraklavikular bölgede yaklaşık 2 haftadan beri olan pulsatil kitle ve Horner sendromu bulguları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Soygeçmişinde ablasında Takayasu arteriti olduğu öğrenildi. Fizik muayenede konjonktivalarda solukluk ve ağız içinde ülsere ağırlı lezyonlar olduğu görüldü. Sol subklavyen arter trasesi üzerinde sürekli üfürüm duyulmaktaydı. Sağ üst ekstremitede tansiyon 120/70 mmHg, radial nabız 98/dakika olup sol üst ekstremitede nabızlar alınamadı ve tansiyon ölçülemedi. Laboratuvarında hemoglobin: 12,2 gr/dL, lökosit: 11.490/mm³, nötrofil: 8.190/mm³, lenfosit: 2.570/mm³, trombosit: 277.000/mm³, sedimentasyon: 92 mm/saat ve C-reaktif protein (CRP): 60,41 mg/L idi. Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Antinükleer antikor, romatoid faktör, anti siklik sitriline peptid negatif, anti-HBs pozitif ve HBsAg ile anti HCV negatifti. Aortografide sağda subklavyen arter, vertebral arter ve karotis arter arasında 45x46x40 mm boyutlarında anevrizmatik dolum fazlalığı saptandı. Pozitron emisyon

tomografide (PET) sol subklavyen arter proksimali, arkus aorta ve inen aort çeperlerinde artmış florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu (SUV_{maks}: 9,2) izlendi. Mevcut bulgular eşliğinde hastaya 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre Takayasu arteriti tanısı konuldu. Anjiyografik sınıflaması tip II-b olan hastaya steroid, metotreksat ve folik asit başlandı. Takiplerde metotreksat ilişkili iktiyotik deri döküntüleri gelişmesi üzerine metotreksat kesilerek hastaya azatioprin başlandı. Tedavi sonrasında çekilen PET'de sol subklavyen arter proksimali, arkus aorta ve inen aortadaki artmış FDG tutulumlarının olmadığı gözlemlendi. Sistemik enflamasyon bulguları olmayan, sedimentasyon ve CRP düzeyleri normal sınırlara gerileyen hasta halen kliniğimizde takip edilmektedir. Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Olgu 2: Yirmi sekiz yaşında kadın hasta, Takayasu arteriti tanısıyla takip edilmekte olup birinci olgunun ablasıdır. Takayasu arteriti tanısı 15 yaşında konulmuş ve hastalık baş ağrısı, baş dönmesi ve senkop kliniği ile ortaya çıkmıştır. Hastanın özgeçmişinde steroid, asetilsalisilik asit, metotreksat, folik asit, kalsiyum karbonat/vitamin D ve azatioprin kullanımı vardı. Soygeçmişinde ise kardeşinde (olgu 1) Takayasu arteriti tanısı dışında herhangi bir özellik yoktu. Kliniğimizde takip edilmekte olan hastanın tedavi sonrasında laboratuvarında hemoglobin: 13,1 gr/dL, lökosit: 10.330/mm³, nötrofil: 6.890/mm³, lenfosit: 2.630/mm³, trombosit: 305.000/mm³, sedimentasyon: 4 mm/saat ve CRP: 5 mg/L olarak saptandı. Manyetik rezonans anjiyografide her iki karotis, subklavyen arterlerde stenoz ve sağ renal arter proksimalinde stent olduğu gözlemlendi. Herhangi bir vasküler iskemi ya da sistemik bulgu olmayan, sedimentasyon ve CRP düzeyleri normal sınırlarda olan hasta metilprednizolon (4 mg/gün), metotreksat (15 mg/hafta) ve folik asit (5 mg/hafta) tedavileri ile kliniğimizde takip edilmektedir.

Tartışma

Takayasu arteriti, etiyojisinde hem genetik hem de immünolojik mekanizmaların rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır.^[2,5] Hastalığın farklı etnik ve coğrafi dağılım özelliklerinin olması genetik bir temeli olduğunu düşündürmektedir.^[2,5,8,9] Özellikle, HLA'ların genetik faktör olarak önemli rolleri bulunmaktadır.^[2,5,7]

HLA-B*52 aleli ve TNF- α -308 A/G polimorfizminin Takayasu arteriti gelişimine katkı sağladığı bildirilmiştir.^[7] HLA-B*52, Takayasu arteritinde sol ventrikül duvar anormallikleri, aort yetersizliği ve daha erken hastalık başlangıcına yol açabilir.^[2] HLA-B*39 aleli pozitifliği ise renal arterde stenoz gelişimi ile ilişkilidir.^[2] Terao ve ark.'nın^[12] yaptığı bir çalışmada, IL12B ve HLA-B*52:01'in birlikte

Takayasu arteriti patofizyolojisinde rol oynadığı ve IL12B bölgesindeki rs6871626'nun aort yetersizliği riskini artırdığı bildirilmiştir.^[12]

Literatürde ailesel birlikteliği olan hastalar olgu sunumları şeklinde bildirilmiştir.^[8-10] Yazımızda sunduğumuz kardeş olan olgu 1 ve olgu 2'de genetik geçiş şüphesi olsa bile kliniğe ilk başvuru şikayetlerinin farklı olması dikkat çekicidir. Bizim olgularımızın biri sağ supraklavikular bölgede pulsatil kitle ve Horner sendromu bulguları ile, diğeri ise 13 yıl önce baş ağrısı, baş dönmesi ve senkop kliniği ile başvurarak Takayasu arteriti tanısı almıştır. Bir olgu sunumunda iki erkek kardeşten biri fiziksel egzersiz sırasında senkop atağı ve sol kolda zayıflık, diğeri ise şiddetli boyun ağrısı ve halsizlik kliniği ile başvurmuştur.^[6] Genetik analiz yapılan bu iki kardeşte A9-Bw35-Cw3-DRw4, A2-Bw15-XDRw8 ve A9-Bw52-X-DRw2, All-Bw54-Cwl-DRw4 saptanmıştır.^[6] Bizim olgularımızın Takayasu arteriti açısından genotipleri bilinmemekteydi. Pakistanlı bir ailede yedi kardeşin beşinde Takayasu arteriti saptanmıştır.^[9] Beş kardeşten dördü asemptomatik olup diğeri ani ve ağrısız görme kaybı kliniği ile başvurmuştur.^[9] Radyal nabızları palpe edilemeyen bu hastanın anjiyografisinde aort başlangıcı, sol subklavyen arter başlangıcı, sol karotis arter, sağ brakioyosefalik arter ve sağ renal arterde belirgin darlık görülmüştür.^[9] Sağ supraklavikular bölgede pulsatil kitle ve Horner sendromu ile başvuran olgumuzun (olgu 1) anjiyografisinde sağda subklavyen arter proksimal kesimi komşuluğunda, subklavyen arter, vertebral arter ve karotis arter arasında anevrizmatik dolum fazlalığı saptanmıştır. Diğer olgumuzda (olgu 2) ise her iki karotis, subklavyen arterlerde stenoz ve sağ renal arter proksimalinde stent gözlenmiştir. Literatürde Takayasu arteriti tanısı olan monozigotik ikizler de bildirilmiştir.^[8] Yapılan HLA analizinde sadece bir haplotipin babalarından bu ikizlere geçtiği saptanmıştır.^[8] Başka bir olgu sunumunda Takayasu arteriti tanılı iki kız kardeş bildirilmiştir.^[11] Kırk üç yaşında olan birinci olguda Takayasu arteriti ile ilişkili anjina, renovasküler hipertansiyon ve subklavyen arter stenozu saptanmıştır.^[11] İkinci olgu ise 33 yaşında olup 16 yıl önce Takayasu arteriti alan birinci olgunun kardeşidir.^[11] Renovasküler hipertansiyon öyküsü olan ikinci olguda her iki renal arter ve abdominal aortta ikinci lomber vertebral düzeyinde darlık saptanmıştır.^[11]

Olgularımız, Takayasu arteritinde ailesel birlikteliği dikkat çekilmesi açısından önemlidir. Takayasu arteriti tanısı olan kardeşler farklı klinik bulgular ile kliniğe başvurabilir ve hastalık başlangıcı farklı yaşlarda olabilir. Takayasu arteritinin ailesel dağılımı konusunda araştırmaların yapılması hastalık patogenezi aydınlatacaktır.

Etik

Hasta Onayı: Hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.S., G.S., T.Ş., Dizayn: S.S., G.S., T.Ş., Veri Toplama veya İşleme: S.S., G.S., T.Ş., Analiz veya Yorumlama: S.S., G.S., T.Ş., Literatür Arama: S.S., G.S., T.Ş., Yazan: S.S., G.S., T.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
2. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet* 2013;93:298-305.
3. Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129-34.
4. Moriwaki R, Noda M, Yajima M, Sharma BK, Numano F. Clinical manifestations of Takayasu arteritis in India and Japan--new classification of angiographic findings. *Angiology* 1997;48:369-79.
5. Sahin Z, Bicakcigil M, Aksu K, et al. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B*52, but not with HLA-B*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther* 2012;14:27.
6. Makino N, Senda Y, Yamaguchi Y. Takayasu's disease in two brothers. Analysis of HLA types. *Br Heart J* 1981;46:446-8.
7. Chen S, Luan H, Li L, et al. Relationship of HLA-B*51 and HLA-B*52 alleles and TNF- α -308A/G polymorphism with susceptibility to Takayasu arteritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017;36:173-81.
8. Numano F, Isohisa I, Kishi U, et al. Takayasu's disease in twin sisters. Possible genetic factors. *Circulation* 1978;58:173-7.
9. Jeeva I, Sajid J, Ali O, et al. Atypical Takayasu arteritis: a family with five affected siblings. *Med Sci Monit* 2007;13:101-5.
10. Barrera-Vargas A, Granados J, García-Hidalgo L, et al. An unusual presentation of Takayasu's arteritis in two Mexican siblings. *Mod Rheumatol* 2015;25:802-5.
11. Heo JH, Kim M. Familial Takayasu's arteritis in female siblings. *Rheumatol Int* 2011;31:815-8.
12. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, et al. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. *Am J Hum Genet* 2013;93:289-97.

c-ANCA positivity in a patient with relapsing polychondritis: Co-incidence or not? A case and review of the literature

Tekrarlayan polikondritli bir hastada c-ANCA pozitifliği: Birliktelik mi, değil mi? Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi

✉ Başak Sayinalp¹, ✉ Emre Bilgin², ✉ Akif Can Güler¹, ✉ Umut Kalyoncu²

¹Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

²Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

Abstract

Relapsing polychondritis (RP) is a rare immune-mediated disease that is characterized by recurrent inflammation of cartilaginous and proteoglycan-rich tissues. The most frequent involved sites are the auricular cartilage and cartilage of peripheral joints. Approximately one third of RP cases are associated with other diseases, such as vasculitis, connective tissue diseases and myelodysplastic syndrome. Herein we present a RP case that was found positive for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA or PR3-ANCA) but did not show any signs of systemic ANCA-associated vasculitis. It is important to make sure that RP patients are being investigated for the presence of any associated disease and followed up accordingly.

Keywords: Relapsing polychondritis, antineutrophil cytoplasmic antibody, review

Öz

Tekrarlayan polikondrit (RP), kıkırdak ve proteoglikandan zengin dokuların tekrarlayan enflamasyonu ile karakterize, nadir görülen immün aracılı bir hastalıktır. En sık tutulan bölgeler kulak kıkırdağı ve periferik eklemlerin kıkırdağıdır. RP olgularının yaklaşık üçte biri vaskülit, bağ dokusu hastalıkları ve myelodisplastik sendrom gibi diğer hastalıklarla ilişkilidir. Burada sitoplazmik antinötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA veya PR3-ANCA) pozitif bulunan ancak herhangi bir sistemik ANCA ilişkili vaskülit belirtisi göstermeyen bir RP olgusu sunuyoruz. RP hastalarının herhangi bir ilişkili hastalık varlığı açısından araştırıldıklarından ve buna göre takip edildiklerinden emin olmak önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan polikondrit, antinötrofil sitoplazmik antikor, derleme

Introduction

Relapsing polychondritis (RP) is an immune-mediated disease that involves cartilaginous and proteoglycan-rich tissues such as the elastic cartilage of the ear and nose, the cartilage of the tracheobronchial tree and the hyaline cartilage of peripheral joints. It is characterized by recurrent inflammatory episodes of these tissues, which result in deformation and functional impairment. The most frequent presentation of RP is auricular chondritis and polyarthrits, which are seen in over 80% of patients. There

are different diagnostic criteria of RP according to different authors.^[1] Criteria suggested by McAdam et al.^[2] in 1976 is the most popular and requires the presence of at least three of six clinical features including auricular chondritis, nonerosive inflammatory polyarthrits, nasal chondritis, ocular inflammation, respiratory tract chondritis and audiovestibular damage.^[1-2] It is known that approximately one third of RP cases are associated with other diseases, such as vasculitis, rheumatoid arthritis, connective tissue diseases and malignancies, especially myelodysplastic syndrome.^[3,4]

İletişim / Correspondence:

Specialist. Emre Bilgin, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

Tel.: +90 312 305 11 48 E-posta: dr.emrebilgin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2260-4660

Geliş Tarihi / Received: 18.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 04.02.2020

Atıf / Cite this article as: Sayinalp B, Bilgin E, Güler AC, Kalyoncu U. c-ANCA positivity in a patient with relapsing polychondritis: Co-incidence or not? A case and review of the literature. Ulus Romatol Derg 2021;13(2):88-90

©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.



Case Report

A 68-year-old woman who had a history of atrial fibrillation, sick sinus syndrome and Meniere's disease was admitted to our clinic with the complaints of ongoing fever and weakness for one month. She also complained of night sweats and weight loss (8 kilograms in one year). Before being admitted to our hospital, she had two separate hospital admissions with the same symptoms. Her laboratory tests in those admissions had revealed high levels of acute phase reactants and coagulase negative staphylococci had been isolated from her blood cultures. Physical examination had revealed no murmurs and no vegetations or thrombi had been identified on transthoracic echocardiogram. Intravenous antibiotics had been initiated and the patient was referred to our hospital for further evaluation.

On admission, her body temperature was 38.4 °C and laboratory tests revealed a C-reactive protein level of 26.7 mg/dL (0-0.8) and an erythrocyte sedimentation rate of 100 mm/h. Her complete blood count results were as follows; hemoglobin: 10.3 gr/dL which was compatible with anemia of chronic disease, leukocyte: $8.4 \times 10^3/\mu\text{L}$ and platelet: $428 \times 10^3/\mu\text{L}$. No microorganisms were isolated from six different sets of blood culture. A transesophageal echocardiography was performed and a millimetric fibrillary mobile structure was identified on the pacemaker electrode, which had been implanted for sick sinus syndrome, at the junction of superior vena cava and right atrium. Therefore, she was diagnosed with pacemaker-associated infection and intravenous ampicillin and gentamicin was initiated. However, following antibiotic treatment, she continued to experience fever and her acute phase reactant levels remained high despite antibiotic treatment. Computerized tomography angiography did not reveal any specific findings that might be associated with infection, malignancy or vasculitis. Further laboratory tests were performed; ANCA IFA was reported to be positive in 1/100 dilution and PR3-ANCA ELISA was positive.

During her hospital stay, she experienced redness, pain and swelling first in her right auricula and within days, similar symptoms developed in her left auricula (Figure 1) along with redness in her left conjunctiva. When questioned, she also complained of a recently developed numbness in her nasal root and difficulty in hearing for almost ten years. An ear-nose-throat examination was performed, and perichondritis in left auricula and bilateral moderate sensorineural hearing loss were noted. Therefore, she was diagnosed with RP. 48 mg of methylprednisolone per oral was initiated. Within two days, a decline in her acute phase reactant levels was observed and her fever resolved.



Figure 1. Swelling and redness in left auricula

Since myelodysplastic syndrome can accompany RP,^[3] a bone marrow biopsy was performed. However, it was reported as normocellular bone marrow with an increase in megakaryocytes, which supports a reactive process. Therefore, she was discharged with 48 mg methylprednisolone and azathioprine 50 mg bid.

Discussion

Our patient demonstrated the clinical signs of auricular chondritis, nasal chondritis, ocular inflammation and audiovestibular damage, and therefore according to the criteria suggested by McAdam et al.^[2] she was diagnosed with RP. In our case, none of the associated diseases mentioned before accompanied RP: however, PR3-ANCA was positive without any vasculitic manifestations. It is known that ANCA is positive in approximately 25% of RP patients, and 10% of these have clinical manifestations of vasculitis.^[5] Glycosaminoglycans in cartilage, aorta, sclera, cornea and pinna are the main targets in RP.^[6] Also, antineutrophil antibodies seem to have a role in the vascular lesions, leading to enzymatic lysis of glycosaminoglycans.^[7] We may hypothesize that production of ANCAs is triggered by the destruction of connective tissue during the disease process of RP.

In Table 1, cases that involve both RP and ANCA positivity can be seen. In addition to these cases, Papo et al.^[8] investigated 33 RP cases for ANCA positivity in 1993 and eight cases were found positive, three of them with c-ANCA and five of them with perinuclear-ANCA (p-ANCA or MPO-ANCA).

File et al.^[10] reported three cases with p-ANCA positive associated vasculitis (AAV). In the first patient, RP

Table 1. Cases of RP and ANCA positivity that have been reported so far

Authors, year and reference	Number of patients	Conditions that accompany RP
Xuan et al. 2017 ^[9]	1	p-ANCA positivity, Graves disease, suspected Moyamoya disease (multiple intracranial vasculopathy)
File et al. 2014 ^[10]	3	3 cases with p-ANCA positive AAV
Mattiassich et al. 2013 ^[11]	1	c-ANCA positive AAV
Cañas et al. 2011 ^[12]	3	3 cases with hypertrophic pachymeningitis and c-ANCA positive AAV
Masterson et al. 2001 ^[5]	1	Recurrent p-ANCA positive AAV leading to renal allograft loss

AAV: ANCA Associated vasculitis, ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibody, RP: Relapsing polychondritis

developed 1.5 years after the onset of AAV. However, in the other two patients, RP had been diagnosed before AAV which manifested with severe crescentic glomerulonephritis. Mattiassich et al.^[11] reported a case of c-ANCA positive systemic and cerebral vasculitis in which a rising c-ANCA titre triggered RP symptoms. After treatment with corticosteroids for RP, cyclophosphamide was given for vasculitis and decrease in c-ANCA titre was observed along with full remission of RP symptoms. In our patient, imaging studies were performed in order to bring any potential underlying vasculitis into light: however, they did not reveal any supportive signs. Moreover, in a case reported by Xuan et al.^[9], p-ANCA positivity was secondary to propylthiouracil (PTU) use for Graves' disease. It is known that drugs such as PTU, hydralazine, anti-tumor necrosis factor alpha agents, sulfasalazine, D-penicillamine, antibiotics such as cephalexin and minocycline can lead to ANCA positivity and even AAV.^[13] Therefore, we questioned our patient's drug use but no causal drugs were identified.

To sum up, ANCA positivity can accompany RP and patients should be investigated thoroughly for a primary systemic AAV and be questioned for drug use that may cause ANCA positivity. However, when there are no supportive signs for an underlying vasculitis or drug use as in our case, it is not clear how to do the follow-up of these patients. Therefore, more studies are needed to determine how physicians should follow their RP patients who demonstrate ANCA positivity, and we wanted to emphasize this matter by reporting such a case.

Ethic

Informed Consent: Written consent was taken from the patient.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: B.S., E.B., A.C.G., U.K., Design: B.S., E.B., U.K., Data Collection or Processing: B.S., E.B., A.C.G., U.K., Analysis or Interpretation: B.S., E.B., U.K., Literature Search: B.S., E.B., Writing: B.S., E.B., A.C.G., U.K.

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

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

References

- Borgia F, Giuffrida R, Guarneri F, Cannavò SP. Relapsing polychondritis: an updated review. *Biomedicines* 2018;6:84.
- McAdam LP, O'Hanlan MA, Bluestone R, Pearson CM. Relapsing polychondritis: prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:193-215.
- Hebbar M, Brouillard M, Wattel E, et al. Association of myelodysplastic syndrome and relapsing polychondritis: further evidence. *Leukemia* 1995;9:731-3.
- Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:56-61.
- Masterson R, Sheerin N, Abbs I, Goldsmith D. Late allograft loss due to recurrence of p-ANCA-associated systemic vasculitis in a patient with relapsing polychondritis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:705-7.
- Trentham DE, Le CH. Relapsing polychondritis. *Ann Intern Med* 1998;129:114-22.
- Gross WL, Schmitt WH, Csernok E. ANCA and associated diseases: immunodiagnostic and pathogenetic aspects. *Clin Exp Immunol* 1993;91:1-12.
- Papo T, Piette JC, Le Thi Huong Du, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in polychondritis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:384-5.
- Xuan YY, Li TF, Zhang L, Liu SY. ANCA positive relapsing polychondritis, Graves disease, and suspected moyamoya disease: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e9378. doi: 10.1097/MD.0000000000009378.
- File I, Trinn C, Mátyus Z, Ujhelyi L, Balla J, Mátyus J. Relapsing polychondritis with p-ANCA associated vasculitis: which triggers the other? *World J Clin Cases* 2014;2:912-7.
- Mattiassich G, Egger M, Semlitsch G, Rainer F. Occurrence of relapsing polychondritis with a rising cANCA titre in a cANCA-positive systemic and cerebral vasculitis patient. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2013008717. doi: 10.1136/bcr-2013-008717
- Cañas CA, Díaz-Martínez JC, Tobón GJ. Combination of hypertrophic pachymeningitis, PR3-ANCA-positive vasculitis, and relapsing polychondritis. *J Rheumatol* 2011;38:966-7.
- Gao Y, Zhao MH. Review article: drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 2009;14:33-41.

Remisyonda nazofarenks kanseri sırasında ortaya çıkan "dermatomyozit sine dermatit" olgusu

"Dermatomyositis sine dermatitis" associated with nasopharyngeal cancer after remission

Elif Dinçes Nas, Serdal Uğurlu

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

Öz

Dermatomyozit (DM) ile kanser birlikteliğinde genellikle DM tanısı sırasında veya DM tanısını takip eden ilk yıllarda kanser saptansa da, daha az sıklıkta kanser sonrası DM görülebilir. Batı toplumlarında nazofarenks kanseri ile birlikteliği nadirdir. Bu olguda genç ve remisyonda nazofarenks kanseri olan, deri tutulumu olmadan ilerleyici kas güçsüzlüğü ile prezente olan bir hastamızı sunduk ve histopatolojik olarak tanıyı doğruladık. Kanser remisyonda olsa da, tümör ve kas hücrelerinin ortak otoantijenlerine karşı gelişen immün reaksiyon sonucu paraneoplastik DM görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Dermatomyozit, nazofarenks kanseri, paraneoplastik

Abstract

The association between dermatomyositis (DM) and cancer has been well recognized; so that cancer can be diagnosed before, or more likely simultaneously with and after the diagnosis of DM. Its coexistence with nasopharyngeal cancer is relatively rare in Caucasian populations. Here we report a young patient who had a diagnosis of nasopharyngeal cancer in remission and presented with progressive muscle weakness without any skin manifestation. DM diagnosis was confirmed with muscle histopathology. Paraneoplastic DM could develop during cancer, even in remission, by an immune reaction to antigens expressed in both cancer cells and regenerating fibers in affected muscle and/or skin.

Keywords: Dermatomyositis, nasopharyngeal cancer, paraneoplastic

Giriş

Dermatomyozit (DM), retrospektif olgu serilerinde ve toplum tabanlı çalışmalarda kanser ile ilişkisi en iyi tanımlanmış olan enflamatuvar miyozit alt grubudur. Çeşitli çalışmalarda polimiyozitin (PM) yaklaşık %10 (%0-43) olan kanser birlikteliği DM'de yaklaşık %24 (%8-60) olarak bildirilmiştir.^[1] Farklı çalışmalarda PM için standardize insidans oranı 1,7-2,2, DM için ise 3,8-7,7 arasında bulunmuştur.^[1] DM'ye en sık eşlik eden kanser tipleri coğrafi ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa'da yapılan toplum tabanlı çalışmalarda yaklaşık %70 oranında adenokanserler (over, akciğer, pankreas, mide, kolorektal) görülürken; Güneydoğu Asya, Güney Çin, Kuzey Afrika'da %29-51 sıklıkta nazofarenks kanseri bildirilmiştir.^[2-4] Çoğunlukla DM tanısı sırasında veya DM tanısını takip

eden ilk yıllarda kanser saptansa da, daha az sıklıkta kanser sonrası DM görülebilir.

Literatürde bildirilen bu tip DM olgularının çoğu Bohan ve Peter^[5,6] miyozit kriterlerine göre tanımlanmıştır ve bu kriterlere göre hemen hepsinde deri tutulumu mevcuttur. Burada genç ve remisyonda nazofarenks kanseri olan, deri tutulumu olmayan atipik bir DM hastamızı sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

On dokuz yaşında kadın hasta, 2019 yılı Temmuz ayında yürüyememe, kollarda ve bacaklarda güçsüzlük ile başvurdu. Başvurusundan 11 ay önce skuamoz hücreli nazofarenks karsinomu tanısı alan hastaya radyoterapi ve kemoterapi sisplatin ve 5-florourasil (Cis+5FU) uygulanmıştı. Mart

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Elif Dinçes Nas, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 536 442 22 11 E-posta: elif_dinces@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7515-9927
Geliş Tarihi / Received: 19.12.2019 Kabul Tarihi / Accepted: 18.02.2020

Atıf / Cite this article as: Dinçes Nas E, Uğurlu S. "Dermatomyositis sine dermatitis" associated with nasopharyngeal cancer after remission. Ulus Romatol Derg 2021;13(2):91-93

©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.



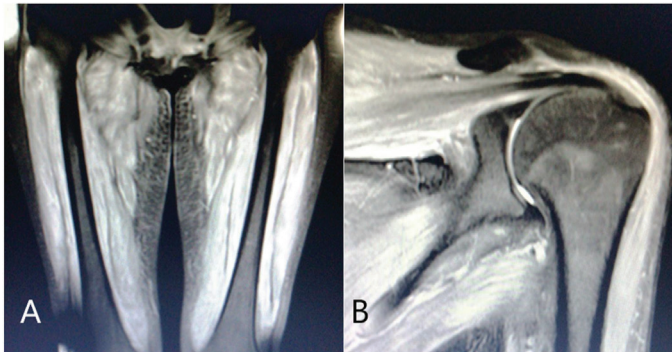
2019 tarihinde aldığı son kemoterapi sonrası başlayan, giderek artan bilateral bacaklarda ve kollarda proksimal ve distal kaslarda güçsüzlük mevcuttu. Yutma güçlüğü ve ağır kuruluğu 7 ay önce verilen radyoterapi sonrasında başlamıştı ve aynı düzeyde devam etmekteydi. Deri döküntüsü veya nefes darlığı hiç olmamıştı. Tekerlekli sandalye ile gelen hastanın fizik muayenesinde üst ve alt ekstremitte kas gücü proksimal 2/5, distal 3/5 düzeyindeydi, baş-boyun kas gücü normaldi. Deri ve diğer sistemler normaldi. Kreatin kinaz (CK): 703 U/L (<250), laktat dehidrogenaz (LDH): 300 U/L (<240), aspartat aminotransferaz (AST): 50 U/L, alanin aminotransferaz: 16 U/L, C-reaktif protein: 6,5 mg/L (<5), eritrosit sedimentasyon hızı: 44 mm/sa, ANA: negatifti.

Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografide (PET/BT) nazofarenkstekki kitle hastalık başlangıcına göre tama yakın regrese, lenfadenomegali tam regrese idi, kaslarda florodeoksiglukoz (FDG) tutulumu yoktu. Boyun manyetik rezonans (MR) ise kitle tam regrese idi. Miyozite yönelik çekilen kas MR'de üst kol ve uyluk kas yapılarında sinyal artışı ve aktif enflamasyon ile uyumlu kontrastlanma mevcuttu (Resim 1). İğne elektromiyografisinde; düşük amplitutlu polifazik motor ünite potansiyelleri mevcut, yaygın miyopatik tutulum ile uyumluuydu. Deltoid kas biyopsisi “bazı liflerde anguler atrofi, perifasiküler atrofi ve bazofilik boyanma, seyrek dejenere-rejenere lifler ve perifasiküler alanda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu” bulgularıyla DM ile uyumlu görüldü.

Üç gün 500 mg/gün metilprednizolon sonrası prednizolon 30 mg/gün ve intravenöz immünoglobülin (0,4 g/kg/gün ayda 5 gün) başlandı. Birinci ayda kas gücü 4/5 düzeyine ve CK, LDH, AST, akut faz değerleri normal düzeye geldi. Üçüncü ayda 15 mg/gün prednizolona düşüldüğünde kas gücü 5/5 idi.

Tartışma

Literatürdeki çalışmaların çoğunda kullanılan 1975 Bohan ve Peter miyozit kriterlerine göre DM tanısı



Resim 1. T1 ağırlıklı MR kesitlerinde uyluk kaslarında kontrast tutulumu (A) ve omuz çevresi kaslarında (B) kontrast tutulumu
MR: Manyetik rezonans

için deri tutulumunun olması gerekmektedir. Ancak günümüzde nadir de olsa “dermatomiyozit sine dermatit” fenotipi tanımlanmıştır. Ayrıca DM ile PM'nin sadece deri tutulumunda değil histopatolojik bulgular açısından belirgin farklılık gösterdiğini bilmekteyiz. Çalışmalarda bildirilen kanser ilişkili DM olgularının hepsinde deri tutulumu bildirilmiştir ve çoğunlukla biyopsi yapılmayarak deri tutulumunun eşlik etmediği miyozit olguları PM olarak sınıflandırılmıştır. Hastamızdaki gibi “DM sine dermatit” nadir görülse de eski kriterlerin getirdiği bu kısıtlılık akılda tutulmalıdır. Literatürde biri kanser ilişkili, biri idiyopatik ve biri juvenil olmak üzere 3 tane “DM sine dermatit” olgusu bildirilmiştir.^[7-9] 2017 Avrupa Romatizma Karşıtı Birliği/ Amerikan Romatoloji Koleji (*The European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology*) sınıflama kriterlerinde tanımlanan yeni alt gruplardan biri olan immün aracılı nekrotizan miyopatinin de kanser ilişkili olabileceği ve yeni tanımlanan antikorların bu yönde tanıya yardımcı olabileceği gösterilmiştir.^[10]

Enflamatuvar miyozit tanısı için kullanılabilen diğer yöntem olan kas MR'sinde kas ve fasya ödemi aktif hastalığı, atrofi ve yağlı değişiklikler ise ilerlemiş hastalığı destekler. Hastamızda da MR'de miyozit bulguları mevcutken PET/BT'de aktif enflamasyonu gösteren bulgu görülmemiştir. PET/BT'de FDG tutulumunu diğer yöntemlerle karşılaştıran çalışmalardan birinde PET duyarlılığının (8/24, %33) MR'ye (12/21, %57) oranla daha zayıf olduğu gösterilmiştir.^[11] Başka benzer bir çalışmada; 25 miyozit tanılı hastanın 20'sinde MR pozitif iken 4'ünde PET/BT pozitif saptanmış; MR negatif iken PET pozitif hasta görülmemiştir.^[12]

PET/BT'nin yorumlanmasında farklılıklar veya tecrübe eksikliği olabileceği akılda tutulmakla birlikte, kısıtlı sayıdaki hastalarda yapılan bu çalışmalarla, MR'ye oranla daha az duyarlı olduğu düşünülmektedir.

DM tanısından sonraki ilk yıl en yüksek ve takip eden 5 yıl boyunca devam eden artmış kanser riski bildirilmiştir. Bildirilen bu yüksek oranlar değerlendirirken, ilk dönem daha yoğun yapılan ayrıntılı kanser taramasının yarattığı bias da göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak büyük olgu serilerinde %27-41 oranlarında kanser sonrası paraneoplastik DM olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir ve bu olguların çoğu kanser tanısından sonraki ilk 2 yıldadır.^[2,3,13,14] Bu durumda altta yatan hastalığın tedavisine paralel olarak miyozit tedavisinin de çoğunlukla yanıt verdiği, nüks veya dirençli miyozitte ise kanser progresyonunun akla gelmesi gerektiği belirtilmektedir. Olgumuzdaki gibi kanser tanısının 8. ayında remisyonunda takip sırasında ortaya çıkan miyozit az rastlanan bir durumdur.

Nazofarenks kanseri tanılı 172 hastanın alındığı, DM olan ve olmayanların karşılaştırıldığı bir çalışmada DM tanılarının %30'u kanser sonrasıdır.^[14] Bu çalışmada iki grubun tedavi yanıtlarının ve hem kısa hem 5 yıllık sağkalım oranlarının benzer olduğu, miyozit grubundaki steroid tedavisinin bu oranları etkilemediği ve DM tanılı hastaların %89,5'inin steroide hızlı klinik yanıt verdiği gösterilmiştir.^[14]

Kanser ve DM birlikteliğinin patogenezinde hastanın genetik yatkınlığı, enfeksiyöz veya ilaç gibi tetikleyiciler ve paraneoplastik sendrom mekanizmaları bulunmaktadır. Özellikle bu hastalıkların tanı zamanlarının yakınlığı düşünüldüğünde paraneoplastik sendrom hipotezi desteklenebilir. Tümör hücreleri ile kas ve/veya derideki ortak otoantijenlere karşı immün reaksiyonun tetiklenmiş olabileceği düşünülmektedir. Casciola-Rosen ve ark.^[15] miyozit otoantijenlerinden Mi-2 ve histidil transfer RNA sentetazın (Jo-1) miyozitli kaslarda, rejenere olan kas liflerinde ve akciğer ile meme adenokarsinomunda yüksek düzeyde ekspres edildiğini göstermiştir. Bu bulgular miyoziti tetikleyen otoantijenlerin kaynağının kanser hücreleri ve rejenere olan kas lifleri olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca Zampieri ve ark.^[16] kolorektal kanser tanılı ancak klinik miyopatisi olmayan hastalardan kanser tedavi öncesi alınan rektus abdominis kas biyopsilerinde; rejenerasyonu gösteren internal nükleusu artmış myofibriller, nöral hücre adhezyon moleküllerinde ve miyozin ağır zincirinin embriyonik izoformunda artış saptamıştır. Enflamatuvar infiltrasyon olmadan subklinik miyopati varlığı gösterilmiştir. Ayrıca son yıllarda transkripsiyon intermedier faktör 1 gamma (anti-TIF1γ), nükleer matriks protein 2 (anti-NXP2) ve 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim-A-redüktaz (anti-HMGCR) gibi yeni otoantikörler kanser ilişkili miyozitlerde tanımlanmıştır. Bunların hedeflerinin tümör gelişim yollarında rol alabileceği düşünülmektedir.

Olgumuzun kısıtlılığı olarak, hastamızda bu antikor paneline bakılmamıştır. Ancak, kas biyopsisinde DM'nin patognomonik bulgularıyla tanı doğrulanmıştır. Kanser takibinde ortaya çıkan kas güçsüzlüğünde diğer paraneoplastik sendromlar ekarte edilerek, DM tanısı objektif tanısal yöntemlerle doğrulanmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Hastamızdan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.D.N., S.U., Dizayn: E.D.N., S.U., Veri Toplama veya İşleme: E.D.N., S.U., Analiz veya Yorumlama:

E.D.N., S.U., Literatür Arama: E.D.N., Yazan: E.D.N., S.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Zahr ZA, Baer AN. Malignancy in myositis. *Curr Rheumatol Rep* 2011;13:208-15.
2. Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96-100.
3. Huang YL, Chen YJ, Lin MW, et al. Malignancies associated with dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol* 2009;161:854-60.
4. Zhang W, Jiang SP, Huang L. Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:77-80.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
6. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292:403-7.
7. Szwebel TA, Perrot S, Kierzek G, et al. Paraneoplastic dermatomyositis sine dermatitis associated with a tumor of the renal excretion system. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008;10:35-6.
8. Park JS, Park JY. Dermatomyositis sine dermatitis, a rare phenotype of idiopathic inflammatory myopathy. *Yeungnam Univ J Med* 2017;34:137-9.
9. Nilipour Y, Ghiasi M, Rohani M, Omrani F. Juvenile dermatomyositis without skin lesions. *Iran J Neurol* 2015;14:171-3.
10. Aussy A, Boyer O, Cordel N. Dermatomyositis and immune-mediated necrotizing myopathies: a window on autoimmunity and cancer. *Front Immunol* 2017;8:992.
11. Owada T, Maezawa R, Kurasawa K, Okada H, Arai S, Fukuda T. Detection of inflammatory lesions by f-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2012;39:1659-65.
12. Tateyama M, Fujihara K, Misu T, Arai A, Kaneta T, Aoki M. Clinical values of FDG PET in polymyositis and dermatomyositis syndromes: imaging of skeletal muscle inflammation. *BMJ Open* 2015;5:e006763.
13. Liu Y, Xu L, Wu H, et al. Characteristics and predictors of malignancy in dermatomyositis: Analysis of 239 patients from northern China. *Oncol Lett* 2018;16:5960-8.
14. Huang PY, Zhong ZL, Luo DH, et al. Paired study of 172 cases of nasopharyngeal carcinoma with or without dermatomyositis. *Acta Otolaryngol* 2014;134:824-30.
15. Casciola-Rosen L, Nagaraju K, Plotz P, et al. Enhanced autoantigen expression in regenerating muscle cells in idiopathic inflammatory myopathy. *J Exp Med* 2005;201:591-601.
16. Zampieri S, Valente M, Adami N, et al. Polymyositis, dermatomyositis and malignancy: a further intriguing link. *Autoimmun Rev* 2010;9:449-53.