

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](http://www.romatolojidergisi.org)

Cilt / Volume: 13 • Sayı / Issue: 3 • Aralık / December 2021

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



S. Özbek, 2020

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

#### 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

### 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

### 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

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

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

Seyrantepe Sanayi, Kağıthane, İstanbul, Turkey

Phone: +90 (212) 280 00 09 Certificate Number: 48150

Basım Tarihi/Printing Date: Aralık 2021/December 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, Türk Medline** veritabanında İndekslenmektedir.

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

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

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

#### Açık Erişim Politikası

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

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

#### Telif Hakları

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

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

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

#### Sekreteryaya, Gülay Koca

E-mail: [romatolojidernegi@gmail.com](mailto:romatolojidernegi@gmail.com)

Adres: Türkiye Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği Kore Sehitleri Caddesi Onurgül 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: , 34093 Fındıkzade-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: [info@galenos.com.tr](mailto: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© 20, 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](mailto: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: , 34093 Fındıkzade-İstanbul-Turkey

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

**E-mail:** [info@galenos.com.tr](mailto: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 araştırmada verilerin uydurma ya da manipüle edilmiş olması) ve araştırmada uygunsuz insan ya da hayvan denekler kullanımına yönelik incelemeler söz konusu

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

#### Yazar Sorumluluğu

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

#### Hakem Sorumlulukları

Hakemler gelen yazıları, yazarlarının etnik köken, cinsiyet, cinsiyet tercihi, tabiyet, dini inanış ya da politik felsefelerini dikkate almaksızın bilimsel içerik açısından değerlendirir. Hakemler açısından; araştırma, yazarları ya da destekleyiciler 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](http://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 kullanılış sırasına göre numaralandırılmalı ve gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır. Olgularda kullanılan fotoğraflarda izin alınmalı ve tanınmayı önlemek için gerekli tedbirler uygulanmalıdır. Fotoğraf ve varsa çizim kalitesine özen gösterilmelidir. Yayın Kurulu yeterli kalitede olmadığı gerekçesiyle tablo, şekil ve resimlerde düzeltme veya yenileme isteğinde bulunabilir. Şekil ve resimlerin orijinal olmaları gerekir. Başka bir yayın içinde kullanılmış bulunan resim, şekil ve grafiklerin dergimizde yayımlanabilmesi için, gerekli izinler yazarlar tarafından ve makale başvurusu yapılmadan önce alınmalıdır. İzin alındığını gösterir belgenin kopyası yazıyla birlikte dergiye gönderilmelidir.

## Kaynaklar

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

## Örnekler

Türkçe süreli yayın örneği:

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

Yabancı dilde süreli yayın örneği:

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

Elektronik dergide yayımlanan süreli yayın örneği:

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

Kitap bölümü örneği:

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

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

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

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



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

The article types in the journal are classified as below:

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

#### **ETHICS & PEER-REVIEW**

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

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

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

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

#### **Research Ethics**

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

#### **Publication Ethics and Malpractice Statement**

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

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

#### Author Responsibility

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

#### Reviewer Responsibilities

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

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

#### Editor Responsibilities

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

#### PUBLICATION POLICY

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

- 94** **Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivitesi ile depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki**  
The association between disease activity and depression, anxiety, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis  
Sema Kaynak Güvener, Orhan Güvener, Pınar Müge Sarıkaya, Asena Ayça Özdemir, Günşah Şahin; Mersin, Türkiye
- 100** **Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörü tedavisi gereken aksiyal spondiloartritli kadın hastalarda klinik özellikler ve tedavi sonuçları**  
Clinical characteristics of female patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors and disease related outcomes after therapy  
Yasemin Yalçınkaya, Özlem Pehlivan, Nihat Hüseyinsinoğlu, Numune Aliyeva, Shirkhan Amikishiyev, Bahar Artım Esen, Ahmet Gül, Murat İnanç, Mahmude Lale Öcal; İstanbul, Türkiye
- 107** **The influence of obesity on biological agents treatment response in psoriatic arthritis: HUR-BIO real life results**  
Obezitenin psöriyatik artritte biyolojik ajan tedavi yanıtı üzerindeki etkisi: HUR-BIO gerçek yaşam sonuçları  
Bayram Farisoğulları, Gözde Kübra Yardımcı, Alper Sarı, Berkan Armağan, Emre Bilgin, Ertuğrul Çağrı Bölek, Emine Duran, Gizem Ayan, Zehra Özsoy, Güllü Sandal Uzun, Levent Kılıç, Ali Akdoğan, Ömer Karadağ, Şule Apraş Bilgen, Ali İhsan Ertenli, Sedat Kiraz, Umut Kalyoncu; Ankara, Turkey
- 116** **Ankilozan spondilit ve psöriyatik artritte sekukinumab deneyimi: Tek merkezden 44 hastanın analizi**  
Real life data of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: Analysis of 44 patients in a single center  
Murat Bektaş, Çiğdem Çetin, Çağrı Burak Uğurlu, Fatih Kemik, Ahmet Can Çiftçi, Yasemin Yalçınkaya, Bahar Artım Esen, Mahmude Lale Öcal, Ahmet Gül, Murat İnanç; İstanbul, Türkiye

### Derleme / Review

- 121** **Psöriyazisten psöriatik artrit geçiş öngörülebilir mi?**  
Can we predict transition from psoriasis to psoriatic arthritis?  
Emre Bilgin, Umut Kalyoncu; Ankara, Türkiye

### Olgu Sunumu / Case Reports

- 129** **Meme kanserinin ayırıcı tanısında önemli bir hastalık: İdiyopatik granülomatöz mastit**  
An important disease in the differential diagnosis of breast cancer: Idiopathic granulomatous mastitis  
Ahmet Kor, Hakan Apaydın, Sükran Erten; Ankara, Türkiye
- 134** **Gastrointestinal Behçet hastalığı, myelodisplastik sendrom ve trizomi 8 birlikteliği: Olgu sunumu**  
Coexistence of gastrointestinal Behçet's disease, myelodysplastic syndrome and trisomy 8: A case report  
Erdal Bodakçı, Nazife Şule Yaşar Bilge, Neslihan Andıç, Timuçin Kaşifoğlu; Eskişehir, Türkiye
- 137** **Sistemik lupus eritematosuzlu bir hastada soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi**  
Hemolytic anemia related to cold agglutinin in a patient with systemic lupus erythematosus  
Tahir Saygın Öğüt, Ece Vural, Bengisu Aslan, Melis Dilbil, Funda Erbasan, Mustafa Ender Terzioğlu; Antalya, Türkiye

### Letter to the Editor / Editöre Mektup

- 140** **Familial Mediterranean fever patients with prominent musculoskeletal symptoms may be classified in a distinct subgroup**  
Kas-iskelet bulguları olan Ailevi Akdeniz ateşi hastaları farklı bir alt grupta sınıflanabilir  
Mehmet Engin Tezcan; İstanbul, Turkey

### İndeks / Index

- 2021 Hakem Dizini / 2021 Referee Index  
2021 Yazar Dizini / 2021 Author Index  
2021 Konu Dizini / 2021 Subject Index

# Ankilozan spondilitli hastalarda hastalık aktivitesi ile depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki

The association between disease activity and depression, anxiety, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis

© Sema Kaynak Güvener<sup>1</sup>, © Orhan Güvener<sup>1</sup>, © Pınar Müge Sarıkaya<sup>2</sup>, © Asena Ayça Özdemir<sup>3</sup>, © Günşah Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Çalışmamızda ankilozan spondilitli (AS) hastalarda hastalık aktivitesi ile depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 57 AS'li hasta ile 53 sağlıklı kontrol olmak üzere 110 kişi katıldı. Hasta ve kontrol grubunun depresyon ve anksiyete durumları, BECK Depresyon Envanteri (BDE) ve BECK Anksiyete Envanteri (BAE) ile değerlendirildi. Hastaların hastalık aktivitesi, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesi Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Ankilozan Spondilit Yaşam Kalitesi (ASQoL) ölçekleri ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan AS'li hasta ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. Ortalama depresyon ve anksiyete skorları AS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla AS'li grupta 14,89±10,23, 11,59±10,59, sağlıklı grupta 3,81±5,49, 2,04±3,08). AS grubunda BASDAI skoru düşük olanlar yüksek olanlara göre, daha düşük BDE skoru, BAE skoru ve ASQoL skoruna sahipti. HLA-B27 pozitif AS grubunda BDE skoru ve ASQoL skoru bakımından anlamlı bir fark yokken, BAE skoru HLA-B27 pozitif olan grupta daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). BASDAI ve BASFI skoru ile ASQoL skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, ASQoL, BASDAI ve BASFI skorları arasında pozitif yönlü, güçlü bir ilişki vardı ( $p=0,005$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda hastalığı aktif olan AS hastalarının yaşam kalitesinin anlamlı oranda azaldığı, ayrıca AS hastalarında anksiyete ve depresyon oranının, sağlıklı kişilerden daha yüksek olduğu ve bu durumun yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği sonucuna varılmıştır. Bu nedenle, AS hastalarının takip ve tedavi sürecinde psikiyatrik semptomlar açısından değerlendirilmesi ve desteklenmesinin, hastaların yaşam kalitesi ve hastalık prognozunu olumlu yönde etkileyeceği düşüncesindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Ankilozan spondilit, anksiyete, depresyon, yaşam kalitesi

## Abstract

**Objective:** The objective of this study is to investigate the relationship between disease activity and depression, anxiety and quality of life in ankylosing spondylitis (AS).

**Methods:** Hundred and ten subjects, including 57 patients with AS and 53 healthy controls, participated in the study. Depression and anxiety levels of all participants were evaluated with the BECK Depression Inventory (BDI) and the BECK Anxiety Inventory (BAI). Disease activity was evaluated with Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), functional status with Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and quality of life with Ankylosing Spondylitis Quality of Life Questionnaire (ASQoL).

**Results:** The age and gender distribution were similar between the groups. When the two groups were compared, the patient group had higher mean scores for depression and anxiety (for AS patients 14.89±10.23, 11.59±10.59; for healthy group 3.81±5.49, 2.04±3.08). AS patients with low BASDAI scores had lower BDI, BAI and ASQoL scores compared to those with high scores. While there was no significant difference in the HLA-B27 positive AS group in terms of BDI and ASQoL scores, BAI score was significantly higher in the HLA-B27 positive group ( $p<0.001$ ). There was a positive relationship between the ASQoL, BASDAI and BASFI scores ( $p=0.005$ ).

**Conclusion:** In our study, it was concluded that the quality of life of AS patients with active disease decreased, the rates of anxiety and depression in AS patients were higher than those of healthy individuals, and it negatively affected the quality of life. Therefore, we think that psychiatric evaluation should be part of the management of AS patients and supporting mental health will positively affect quality of life and prognosis in AS patients.

**Keywords:** Ankylosing spondylitis, anxiety, depression, quality of life

## İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Pınar Müge Sarıkaya, Mersin Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Mersin, Türkiye

Tel.: +90 324 225 10 00 E-posta: pmsarikaya@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3683-2146

Geliş Tarihi / Received: 18.02.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 11.10.2021

**Atıf / Cite this article as:** Kaynak Güvener S, Güvener O, Sarıkaya PM, Özdemir AA, Şahin G. The association between disease activity and depression, anxiety, and quality of life in patients with ankylosing spondylitis. Ulus Romatol Derg 2021;13(3):94-99

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

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



## Giriş

Ankilozan spondilit (AS); etiyojisi tam olarak bilinmeyen, genç yetişkinlerde görülen, özellikle sakroiliak eklemlerle birlikte aksiyal omurgayı etkileyen, periferik eklem tutulum ve eklem dışı klinik bulguların da eşlik edebildiği kronik, enflamatuvar bir hastalıktır.<sup>[1]</sup> Hastalığın seyri sırasında görülen enflamasyon ve ağrı; fiziksel aktivitede azalma, yaşam kalitesinin bozulmasına, yorgunluk, depresyon, anksiyete anksiyeteye neden olabilir.<sup>[2]</sup> Bununla birlikte AS'nin kronik ve ilerleyici bir hastalık olması, kişide engelliliğe yol açacak kadar deformasyonlara neden olabilmesi ve özellikle kişilerin aktif oldukları yaşlarda görülmesi nedeniyle kişilerde duygudurum bozukluklarına yol açabilmektedir. Hastalığın fonksiyonel duruma etkisi iyi bilinmesine karşın, psikososyal sağlığa etkisi net olarak bilinmemektedir. Romatizmal hastalıklarda psikiyatrik durum ile yaşam kalitesi arasındaki etkileşimi inceleyen çeşitli araştırmalar olmasına rağmen, AS ile ilgili çalışmalar oldukça azdır.<sup>[3-6]</sup> AS'de hastalık aktivitesinin, yaşam kalitesi ve psikolojik durum arasındaki ilişki düzeyinin belirlenmesi, hastaların iyilik halini ve yaşam kalitesini daha da artıracak yeni müdahaleler ve bakım yaklaşımlarının geliştirilmesini destekleyecektir. Bu nedenle, biz bu çalışmada AS'li hastalarda hastalık aktivitesi ve depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun 57 AS'li hasta ve 53 sağlıklı kontrol olmak üzere 110 kişi alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

Hastalar için,

1. 20- 65 yaş arasında olanlar
2. AS için Modifiye New York Sınıflandırma Kriterlerini karşılayanlar

3. Çalışmaya katılmaya gönüllü olup onam verenler
4. Sigara içmeyenler
5. Vücut kitle indeksi 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> olanlar

Kontrol grubu için,

1. 20- 65 yaş arası sağlıklı bireyler
2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olup onam verenler
3. Sigara içmeyenler
4. Vücut kitle indeksi 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup> olanlar

## Çalışmadan Dışlama Kriterleri

Hastalar için,

1. 20 yaş altı, 65 yaş üstü olanlar

2. AS için Modifiye New York Sınıflandırma Kriterlerini karşılamayanlar,

3. Komorbiditesi olan AS hastaları (kardiyak, respiratuvar, gastrointestinal, nörolojik, endokrin, malignensi vb.)

4. AS dışı herhangi bir enflamatuvar hastalık öyküsü olanlar

5. AS aktivitesini, fonksiyonel ve/veya psikolojik durumunu etkileyen enfeksiyonu olan hastalar

6. Fibromiyalji tanısı olanlar

7. AS başlangıcından önce psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar

8. Üç ay içinde psikotropik madde kullanmış olan hastalar

9. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayıp onam vermeyenler

10. Sigara içenler

11. Vücut kitle indeksi >24,9 kg/m<sup>2</sup> olanlar

Kontrol grubu için;

1. 20 yaş altı, 65 yaş üstü olanlar

2. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmayıp onam vermeyenler

3. Psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar

4. Üç ay içinde psikotropik madde kullanmış olan bireyler

5. Kronik hastalık öyküsü olan bireyler

6. Sigara içenler

7. Vücut kitle indeksi >24,9 kg/m<sup>2</sup> olanlar

## Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı gönüllülerin demografik verileri (yaş, cinsiyet, medeni durum), eğitim durumu, eğitim süresi ve psikolojik durumlarına ek olarak hasta grubunda hastalık süresi, hastalığa bağlı gelişen ağrı ve sabah tutukluğunun şiddeti ve süresi, HLA-B27 durumu, ek kronik hastalıkları ile ilgili veriler kaydedildi. Ayrıca hasta grubunun daha önceden yapılmış olan sakroiliak manyetik rezonans ve sakroiliak eklem direkt grafi görüntülemeleri tekrar değerlendirildi. Hastaların hastalık aktivitesi Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - (BASDAI)*] ile, fonksiyonel durumu ise Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi [*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - (BASFI)*] ile değerlendirildi. Yaşam kalitesini değerlendirmek için Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği [*Ankylosing Spondylitis Quality of Life - (ASQoL)*] kullanıldı. Hem hasta hem de kontrol grubunun depresyon durumunu değerlendirmek için Beck Depresyon Envanteri (BDE) ve anksiyete durumunu değerlendirmek için Beck Anksiyete Envanteri (BAE) kullanıldı.

## Çalışmada Kullanılan Ölçekler

BASDAI, yorgunluk, spinal ağrı, eklem ağrısı/şişliği, lokalize olarak hassas bölgeler ve sabah tutukluğu olmak üzere AS'nin 5 majör semptomuyla ilişkili 6 sorudan oluşan, hastanın geçen haftadaki hastalık aktivitesini ölçen bir ankettir. Sabah tutukluğu, hem şiddeti hem de süresi bakımından ölçülür. Hastalardan geçen haftaki semptomlarının şiddetini derecelendirmesi istenir. Sorular 10 cm uzunluğundaki bir horizontal vizüel analog skala (VAS) üzerine işaret koyarak yanıtlanır. Sabah tutukluğu üzerine sorulan iki sorunun ortalama skoru hesaplanır ve diğer soruların toplam skoru ile toplanır. BASDAI skoru toplam değer (0-50) 0-10'luk bir skalaya dönüştürülmesiyle elde edilir.

BASFI ile hastanın geçen haftaki fonksiyonel kapasitesi ölçülür. Bu indeks günlük aktivitelerle ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamla baş edebilme yeteneğini değerlendiren 2 sorudan oluşur. Hastalar belirtilen işleri yaparken ne derecede zorlandığını 10 cm'lik VAS üzerinde işaretler. On sorudan elde edilen skorun ortalamasının alınmasıyla 0-10 arasında değişen toplam skor hesaplanır.

ASQoL, AS hastalarının yaşam kalitelerini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu test 18 maddeden oluşmaktadır ve her bir madde evet-hayır şeklinde puanlanmaktadır. "Evet"lerin sayısı toplanarak skor elde edilir, skor arttıkça yaşam kalitesi düşmektedir.

BDE, karakteristik tutum ve depresyon belirtilerini ölçen 21 maddelik bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Her madde 0-3 arasında puanlanmaktadır. Değerlendirme sonrası tüm puanlar toplanır, 0-9 minimal depresyon, 10-16 hafif depresyon, 17-29 orta şiddetli depresyon, 30-63 şiddetli depresyon olarak tanımlanır.

BAE, bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma, terleme (sıcaklığa bağlı olmayan), titreklik, kontrolü kaybetme korkusu, dehşete kapılma, sinirlilik, midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi veya boğuluyormuş gibi olma duygusu gibi soruların olduğu toplamda 21 soru içeren bir ölçektir. Her madde 0-3 arasında puanlanmaktadır. Değerlendirme sonrası tüm puanlar toplanır, 8-15 puan arası hafif anksiyete, 16-25 puan arası orta düzeyde anksiyete, 26-63 puan arası şiddetli anksiyete olarak tanımlanır.

Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 25.05.2018 tarihinde, 2018/217 sayılı kararıyla onay alındıktan sonra, çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmanın gücü; kaynak çalışmada, bu çalışmada kullanılacak ölçeklerden biri olan Beck Depresyon ölçeği (BDS) puanı hasta grubunda 14,28±8,33 sağlıklı kontrol

grubunda ise 8,80±7,91 olarak elde edilmiştir. Bu iki grup arasındaki ortalama farkın %5 tip I hata ve %80 güç ile istatistiksel olarak anlamlı çıkabilmesi için gerekli minimum örneklem genişliği her bir grupta 35 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerin uygulanabilmesi için, parametrik istatistiksel yöntemler için hesaplanan minimum örnek genişliğinin %15 fazlasıyla çalışılması hesaplanmış olup; hasta grubunda minimum 40, kontrol grubunda minimum 40 olmak üzere toplamda minimum 80 bireyle çalışılması planlanmıştır.

Hastalardan elde edilen verilerin normal dağılım varsayımı için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında ölçek puan ortalamalarının karşılaştırılması Student t-testi, Mann-Whitney U testi ve Spearman korelasyon analizi ile yapılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi (p) 0,05 olarak alınmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya katılan 57 kişilik hasta ve 53 kişilik kontrol gruplarının demografik verileri incelendiğinde, yaş ve cinsiyet, medeni durum ve eğitim durumu benzerdi (Tablo 1). Hasta grubunun klinik parametreleri değerlendirildiğinde ise 57 hastanın %67,9'unda (38 kişi) HLA-B27 pozitifliği, %96,5'inde (55 kişi) sakroileit varlığı gözlenmiş olup (sakroileit görülmeyen grup "olası AS" kabul edilip, tedavi alan hastalardan oluşmaktaydı) hastaların %45,6'sında (26 kişi) BASDAI skoru 4 veya 4'ün üzerindeydi.

Hasta grubu, kontrol grubuyla depresyon ve anksiyete açısından karşılaştırıldığında, hasta grubu daha yüksek depresyon ve anksiyete skor ortalamalarına sahipti (p<0,001) (Tablo 1).

Hasta grubunda BASDAI skorunun BDE, BAE skoru ve ASQoL ile ilişkisi incelendi. Hasta grubunda BASDAI skorunun 4'ten küçük ve büyük eşit olma durumuna göre BDE, BAE ve ASQoL skoru ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık vardı (p<0,001). BASDAI skoru 4'ün altında olan AS'li hastalar BASDAI skoru 4 ve üzerinde olanlara göre daha düşük BDE, BAE ve ASQoL skorlarına sahipti (Tablo 2).

AS'li hastalarda eğitim durumu, cinsiyet ve medeni durum ile BDE skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, medeni durum ile BAE skor ortalamaları bakımından anlamlı bir fark gözlenmiştir. Evli kadın ve erkeklerde BAE skoru bekar kadın ve erkeklere göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; 17,45±10,43 p=0,009, 11,71±10,47 p=0,019; 4,00±2,83 p=0,009, 4,63±5,98 p=0,019).

HLA-B27 pozitifliği durumuna göre BDE skoru ve ASQoL ortalamaları bakımından anlamlı bir fark yokken;



**Tablo 1.** Hasta ve sağlıklı gönüllülerinin demografik ve klinik özellikleri

	AS (n=57)	Kontrol (n=53)
Yaş (Ort. ± SS)	43,18±10,51	46,08±11,99
Medeni Durum (n/%)		
Evli	44/77,2	47/88,7
Bekar	13/22,8	6/11,3
Eğitim Durumu (n/%)		
Okur-yazar değil	1/1,8	0
İlkokul	20/35,1	9/17,0
Ortaokul	5/8,8	9/17,0
Lise	19/33,3	19/35,8
Üniversite	12/21,1	16/30,2
BECK Depresyon skoru (Ort. ± SS)	14,89±10,23	3,81±5,49
BECK Anksiyete skoru (Ort. ± SS)	11,59±10,59	2,04±3,08
BASDAI skoru (Ort. ± SS)	3,56±1,61	
BASFI skoru (Ort. ± SS)	3,84±2,40	
ASQoL skoru (Ort. ± SS)	9,88±5,34	
Hastalık süresi (yıl) (Ort. ± SS)	13,21±7,89	
HLA-B27 (n/%)	38/67,9	
Sabah katılığı süresi (dakika olarak)	37,46±30,46	
Sabah katılığı şiddeti (10 üzerinden)	4,40±2,24	

ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

**Tablo 2.** BASDAI'nin 4 veya üzerinde olup olmama durumuna göre BECK Depresyon, BECK Anksiyete ve Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite skorlarının ortalaması

	BASDAI <4 (Ort. ± SS)	BASDAI ≥4 (Ort. ± SS)	
BECK Depresyon skoru	8,68±7,33	22,31±8,06	p<0,001
BECK Anksiyete skoru	5,84±6,40	18,6±10,58	p<0,001
ASQoL skoru	6,45±4,46	13,96±2,85	p<0,001

ASQoL: Ankilozan Spondilit Yaşam Kalite Ölçeği, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

BAE skoru HLA-B27 pozitif olan grupta HLA-B27 negatif olan gruba göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla ortalama değer; 14,19±10,48; p=0,005, 5,78±8,84 p=0,005).

ASQoL skoru ile BASDAI skoru arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; skorlar arasında pozitif yönlü, güçlü doğrusal bir ilişki vardı (r=0,767; p<0,001).

## Tartışma

AS omurgada, entezis bölgelerinde ve eklemlerde enflamasyon ve ağrıya neden olarak omurga hareketliliğinde azalma, sabah tutukluğunun yanı sıra yorgunluk, uyku bozuklukları ve depresyon, anksiyete ve stres gibi psikolojik sonuçlara yol açan kronik enflamatuvar bir hastalıktır.

Hastaların hem fiziksel fonksiyonlarını hem de psikolojik durumunu etkiler. Biz de çalışmamızda yaş, cinsiyet, medeni durum, HLA-B27 pozitifliği, hastalık aktivitesi gibi değişkenlerin AS hastalarında depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi ile ilişkisini inceledik.

Yapılan çalışmalar genel nüfusa göre, AS hastalarında depresyon ve anksiyete görülme olasılığının arttığını göstermiştir.<sup>[7,8]</sup> Bizim çalışmamızda da AS grubu sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek BDE ve BAE skoruna sahip olup literatürle uyumluydu. AS'de depresyon sık görülmeyle birlikte, prevalansı %3-66 aralığında değişmektedir.<sup>[9,10]</sup> Çalışmamızda AS hastalarında depresyon oranı %63,2 ve anksiyete oranı %49,1 olup, literatür ile uyumluydu. Daha önceki çalışmalarda Türk AS'li hastalarda depresyon oranı %27,5, anksiyete oranı %33,6 olarak bulunmuştur.<sup>[11]</sup> Etnik ve kültürel faktörler, kişinin sosyal yaşamı, depresyon ve anksiyetenin değerlendirilme biçimi gibi faktörler bu oranı etkileyebilir.

Toplum temelli çalışmalar depresyon görülme sıklığının AS'li kadınlarda 1,81 kat, AS'li erkeklerde 1,49 kat arttığını göstermektedir.<sup>[10]</sup> Meesters ve ark.<sup>[7]</sup> çalışmalarında AS'li kadın hastalarda depresyon oranını %80, erkeklerde %50 oranında bulmuşlardır. Çalışmamızda da AS'li kadın ve erkeklerde depresyon ve anksiyete görülme oranlarına bakılmış olup AS'li kadınlarda depresyon görülme oranı %69,2, anksiyete görülme oranı %53,8 iken; AS'li erkeklerde depresyon görülme oranı %61,4, anksiyete görülme oranı %47,7 idi. Bulgularımız literatür ile uyumluydu.

AS'li hastalarda eğitim durumu, cinsiyet ve medeni durum ile BDE skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, medeni durum ile BAE skor ortalamaları bakımından anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. Hasta grubunda, evli kadın ve erkeklerde BAE daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatür tarandığında AS'li hastaların medeni durumları ile depresyon ve anksiyete düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Yapılan çalışmalarda sosyoekonomik durum, hastalık süresi ve yaş ile depresyon arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Bjelland ve ark.<sup>[12]</sup> çalışmalarında, düşük eğitim düzeyi ile anksiyete/depresyon arasında anlamlı bir ilişki göstermişlerdir. Roussou ve ark.<sup>[13]</sup> yaptıkları çalışmalarında daha yüksek meslek grubundaki hastaların daha düşük meslek grubuna göre daha az hastalık aktivitesine, daha düşük ağrı ve depresyon düzeyine sahip olduklarını göstermişlerdir. Geenen ve ark.<sup>[14]</sup> romatizmal hastalıklarda yaşın depresyon ve anksiyete ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda hastaların mesleki veya sosyoekonomik durumunun değerlendirilmemesi çalışmamızın eksik taraflarından biri olarak düşünülebilir. Kore'de yapılan bir çalışmada da tanı

aldıktan sonra geçen süre uzadıkça depresyon görülme oranının arttığı saptanmıştır.<sup>[15]</sup> Bizim çalışmamızda hastalık süresi ile depresyon arasında ilişki saptanmazken, anksiyete ile arasında zayıf ilişki saptanmıştır.

Hastalık aktivitesi için değerlendirdiğimiz BASDAI ile depresyon arasında pozitif korelasyon bulmamıza rağmen; Çinli hastalarda bu korelasyon bulunamamıştır.<sup>[16]</sup> Bunun nedeni etnik, kültürel ve genetik faktörler olabilir. Bu genetik faktörler içerisinde HLA-B27 de rol oynar.<sup>[16,17]</sup> Stancer ve ark.<sup>[18]</sup> çalışmalarında *HLA* gen ailesindeki değişikliklerin duygulanım bozuklukları ve depresyon ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda HLA-B27 ile depresyon arasında ilişki saptanmazken, HLA-B27 ile anksiyete arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca HLA-B27'nin subtiplerine de bakılması gerekebilir. Çalışmamızda HLA-B27'nin subtiplerine bakılmamıştır.

Depresyon varlığı, hastalarda ağrı ve fonksiyonel bozukluğu etkilediği gibi; ağrı varlığında depresyon belirtileri daha fazla görülmektedir.<sup>[19]</sup> Yapılan çalışmalarda hastalık aktivasyonu ile depresyon ve anksiyete arasında ilişki bulunmuştur. Depresyon patofizyolojisinde pro-enflamatuvar sitokinlerin yer aldığı bilinmekte ve bu sitokinlerin HPA aksındaki ACTH ve kortizol düzeyini artırarak depresyona neden olabileceği öne sürülmektedir.<sup>[20]</sup> AS'de de TNF ve IL-1, IL-6 gibi sitokinler artarlar. Bu sitokinler aynı mekanizma ile depresyona neden olabilirler.<sup>[20,21]</sup> AS ve Crohn hastalarında bir anti TNF inhibitörü olan infliksimabın depresif semptomlar üzerinde etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur.<sup>[22,23]</sup> Raison ve ark.<sup>[24]</sup> yaptığı bir çalışmada tedaviye dirençli depresyon tedavisinde infliksimabın etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Sonuç olarak, AS'li hastalarda artmış enflamasyon tek başına etken olmasa da depresyonun en önemli parametrelerinden biridir. Depresyonun patofizyolojisinde enflamasyon rol oynadığından AS'deki yeni tedavi yaklaşımları özellikle antidepresanlara cevapsız depresyonda başarılı olabilir.<sup>[25,26]</sup> Bakırcı Üreyen ve Solmaz<sup>[11]</sup> 144 AS'li hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, hastalarda BASDAI, BASMI ve BASFI skorlarının hastaların duygularını ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak depresif AS'li hastalarda hastalık aktivitesi daha yüksek bulunmuştur.

Romatizmal hastalıklarda psikiyatrik durum ile yaşam kalitesi arasındaki etkileşimi değerlendiren çeşitli çalışmalar olmasına rağmen, AS ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır. AS'li hastaların ana semptomları ağrı, katılık ve fiziksel kısıtlanma olup, bu olumsuzluklar yaşam kalitesini etkiler. AS tedavisinde önemli hedeflerden biri, diğer romatizmal hastalıkların yanı sıra yaşam kalitesini de artırmak olmalıdır. Psikolojik bulguların seviyesi, günlük yaşam aktivitelerinde güçlüğü neden olan AS'deki klinik bulgular ve fonksiyonel

kısıtlamalardan etkilenebilir. Çalışmamızda Martindale ve ark.'nın<sup>[8]</sup> sonuçları ile uyumlu olarak hastalık aktivitesi, fonksiyonel kısıtlılıklar ve psikolojik ölçümler arasında farklı düzeyde korelasyon olduğu gösterilmiştir. Kronik hastalıkta görülen anksiyete ve depresyon, hastalığın kendisinin neden olduğu yaşam kalitesinin düşmesine katkıda bulunabilir.<sup>[16]</sup> Bizim çalışmamızda AS hastalarının yaşam kalitesi ile hastalık aktivitesi ve fonksiyonel aktivite ilişkili bulunmuştur.

AS gibi kronik hastalıkta görülen anksiyete ve depresyon, hastalığın kendisinin yol açtığı yaşam kalitesinin düşmesine önemli katkı sağlamaktadır.<sup>[5]</sup>

## Sonuç

Aktif dönemde bulunan AS hastalarının yaşam kalitesi anlamlı oranda azalmıştır. Ayrıca AS hastalarının, anksiyete ve depresyon oranı, sağlıklı kişilere göre kıyaslandığında, kronik bir hastalık olduğu için, beklenildiği üzere daha yüksektir ve bu durum yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Bu nedenle, AS hastalarının takip ve tedavi sürecinde psikiyatrik semptomlar açısından değerlendirilmesi ve desteklenmesinin, hastaların yaşam kalitesi ve hastalık prognozunu olumlu yönde etkileyeceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın tek merkezde ve küçük bir hasta popülasyonunda yapılmış olması, hastaların sosyoekonomik durumlarının ve kişilik özelliklerinin değerlendirilmemesi çalışmamızın eksik yönleridir. Prospektif bir çalışma olduğu için, daha geniş hasta katılımı ile daha net sonuçlar elde edilecektir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 25.05.2018 tarihinde, 2018/217 sayılı kararıyla onay alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

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

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

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

1. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007;369:1379-90.
2. Ward MM. Quality of life in patients with ankylosing spondylitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:815-27.
3. de Souza Ramiro F, Lombardi Junior I, da Silva RC, et al. Investigation of stress, anxiety and depression in women with fibromyalgia: a comparative study. *Rev Bras Reumatol* 2014;54:27-32.
4. Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EA, Marques AP, Pereira CA. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Med J* 2004;122:252-8.
5. Baysal O, Durmus B, Ersoy Y, et al. Relationship between psychological status and disease activity and quality of life in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2011;31:795-800.
6. Kilic G, Kilic E, Ozgocmen S. Relationship between psychiatric status, self-reported outcome measures, and clinical parameters in axial spondyloarthritis. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e337. doi: 10.1097/MD.0000000000000337.
7. Meesters JJ, Bremander A, Bergman S, Petersson IF, Turkiewicz A, Englund M. The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:418.
8. Martindale J, Shukla R, Goodacre J. The impact of ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis on work productivity. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:512-23.
9. Zhao S, Thong D, Miller N, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:140.
10. Zhang L, Wu Y, Liu S, Zhu W. Prevalence of depression in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Investig* 2019;16:565-74.
11. Bakirci Üreyen S, Solmaz D. The impact of depression on disease activity and quality of life indices in patients with ankylosing spondylitis. *Sakarya Tıp Dergisi* 2018;8:371-8.
12. Bjelland I, Krokstad S, Mykletun A, Grethe D, Tell S, Tams K. Does a higher educational level protect against anxiety and depression? The HUNT study. *Soc Sci Med* 2008;66:1334-45.
13. Roussou E, Kennedy LG, Garrett S, Calin A. Socioeconomic status in ankylosing spondylitis: relationship between occupation and disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:908-11.
14. Geenen R, Newman S, Bossema ER, et al. Psychological interventions for patients with rheumatic diseases and anxiety or depression. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;26:305-19.
15. Park JS, Jang HD, Hong JY, et al. Impact of ankylosing spondylitis on depression: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2019;9:6736.
16. Xu X, Shen B, Zhang A, Liu J, Da Z, Liu H. Anxiety and depression correlate with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Patient Preference and Adherence* 2016;10:879-85.
17. Jiang Y, Yang M, Wu H, et al. The relationship between disease activity measured by the BASDAI and psychological status, stressful life events, and sleep quality in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2015;34:503-10.
18. Stancer HC, Weitkamp LR, Persad E, et al. Confirmation of the relationship of HLA (chromosome 6) genes to depression and manic depression. II. The Ontario follow-up and analysis of 117 kindreds. *Ann Hum Genet* 1988;52:279-98.
19. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003;163:2433-45.
20. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24-31.
21. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013;11:200.
22. Minderhoud IM, Samsom M, Oldenburg B. Crohn's disease, fatigue, and infliximab: is there a role for cytokines in the pathogenesis of fatigue? *World J Gastroenterol* 2007;13:2089-93.
23. Ersözlü-Bozkırlı ED, Keşkek SO, Bozkırlı E, Yücel AE. The effect of infliximab on depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis. *Acta Reumatol Port* 2015;40:262-7.
24. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013;70:31-41.
25. Wu JJ, Penfold RB, Primatesta P, et al. The risk of depression, suicidal ideation and suicide attempt in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:1168-75.
26. Köhlera O, Kroghc J, Morsa O, Benros ME. Inflammation in depression and the potential for anti-inflammatory treatment. *Curr Neuropharmacol* 2016;14:732-42.

# Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörü tedavisi gereken aksiyal spondiloartritli kadın hastalarda klinik özellikler ve tedavi sonuçları

Clinical characteristics of female patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors and disease related outcomes after therapy

Yasemin Yalçınkaya, Özlem Pehlivan, Nihat Hüseyinsinoğlu, Numune Aliyeva, Shirkhan Amikishiyev, Bahar Artım Esen, Ahmet Gül, Murat İnanç, Mahmude Lale Öcal

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

## Öz

**Amaç:** Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörü (TNF-i) tedavisi kullanan aksiyal spondiloartritli (aksSpA) hastalarda cinsiyete ilişkili klinik ve laboratuvar özelliklerin ve tedavi sonrası hastalıkla ilişkili sonlanım ölçütlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** AksSpA olarak sınıflandırılmış olan ve dirençli hastalık aktivitesi nedeniyle TNF-i tedavisi almakta olan toplam 283 (84 kadın) hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda kadın ve erkeklerin klinik ve laboratuvar özellikleri, hastaların 207'sinde (%73,3) tedavi sonrası hastalık değerlendirme ölçütleri [Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI), Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Fonksiyonel İndeksi (BASFI), Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI), Ankilozan spondilit yaşam kalitesi (ASQoL)] kesitsel olarak kıyaslandı.

**Bulgular:** TNF-i öncesi kadın hastalarda el-yer mesafesinin daha kısa ve C-reaktif protein düzeylerinin daha düşük olduğu ( $p<0,001$ ), daha sıklıkla dirençli periferik artrit ve üveit görüldüğü, daha az sıklıkla yüksek akut faz yanıtının olduğu görüldü ( $p=0,014$  ve  $p=0,044$  ve  $p=0,046$ ). Yanıtsızlık veya istenmeyen etki nedeniyle her iki cinsiyette de dörtte bir hastada ikinci ve üçüncü TNF-i'ye geçiş gerekti. Tedavinin ortalama 37. ayında BASMI ve BASFI'nin erkek hastalar ile benzer, BASDAI ve ASQoL değerlerinin kadınlarda daha yüksek olduğu saptandı ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Sıklıkla radyografik aksSpA hastalarından oluşan ve dirençli hastalık nedeniyle TNF-i tedavisi alan bu çalışma kohortunda; kadın hastalarda daha sıklıkla periferik artrit ve üveit, daha az sıklıkta yüksek akut faz yanıtı olduğu görüldü. TNF-i tedavisi sonrasında spinal mobilite ve fonksiyonel kısıtlanma erkek hastalar ile benzer olmakla birlikte, kadın hastalarda hastalık aktivitesinin daha yüksek ve hayat kalitesinin daha kötü olduğu gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** Aksiyal spondiloartrit, TNF inhibitörü, kadın cinsiyet

## Abstract

**Objective:** To compare gender related clinical and laboratory characteristics and disease related outcomes of patients with axial spondyloarthritis (axSpA) treated with tumour necrosis factor inhibitors (TNF-i).

**Methods:** Two-hundred and eighty-three axSpA patients (84 females) who received TNF-i due to resistant disease activity were included in this cross-sectional analysis. Females were compared to males in terms of clinical and laboratory characteristics of the disease in all cohort and disease related outcomes Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) ve Ankylosing Spondylitis quality of life (ASQoL) after TNF-i in 207 patients out of all cohort.

**Results:** When compared to males, females were found to have less finger-to-floor distance and C-reactive protein levels ( $p<0.001$ ), more frequently resistant peripheral arthritis and uveitis, and less acute phase response before the initiation of TNF-i ( $p=0.014$  and  $p=0.044$  and  $p=0.046$ , respectively). One fourth of both of two gender required to switch to second or third TNF-i agents due to inefficacy or adverse events. After a mean duration of 37 months of TNF-i, BASMI and BASFI levels were similar, BASDAI and ASQoL scores were found to be higher in females ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** In this study, including predominantly radiographic axSpA patients who received TNF-i due to resistant disease activity, females had more frequent active peripheral arthritis and uveitis and less acute phase response before TNF-i. After the initiation of TNF-i, despite similar spinal mobility and functional status with males, females were shown to have higher disease activity and poor quality of life.

**Keywords:** Axial spondyloarthritis, TNF inhibitors, female gender

## İletişim / Correspondence:

Doc. Dr. Yasemin Yalçınkaya, İstanbul Üniversitesi-Istanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 20 00 E-posta: yasemin\_sahinkaya@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9357-0456

Geliş Tarihi / Received: 23.06.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 10.11.2021

**Atıf / Cite this article as:** Yalçınkaya Y, Pehlivan Ö, Hüseyinsinoğlu N, Aliyeva N, Amikishiyev S, Artım Esen B, Gül A, İnanç M, Öcal ML. Clinical characteristics of female patients with axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors and disease related outcomes after therapy.

Ulus Romatol Derg 2021;13(3):100-106

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

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



## Giriş

Aksiyal spondiloartrit (aksSpA) aksiyal iskelet sistemi, periferik eklemler ve entezis bölgelerini etkileyebilen, kronik enflamatuvar karakterde bir hastalıktır. AksSpA terimi, radyografik aksSpA olarak bilinen ankilozan spondilit (AS) ve non-radyografik aksSpA tanımlarını içermektedir.<sup>[1,2]</sup> Eski AS kohortlarında, uzun hastalık süresine sahip erkek hastalar ağırlıkta iken; sınıflandırma kriterlerine periferik eklem tutulumu, HLA-B27 pozitifliği ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme bulgularının eklenmesiyle birlikte erken tanı ve kadın hasta oranı artmıştır.<sup>[3,4]</sup>

AksSpA'da, fonksiyonel kısıtlılığa yola açabilecek şiddet göstergelerinin ayırt edilebilmesi erken ve etkin tedavi için fırsat sağlayabilir. Hastalık seyri bakımından kadın hastaların erkeklerden farklı olduğu dikkat çekmektedir. Bu farkın genetik, hormonal veya cinsiyet (sosyal ve kültürel farklılıklar, tanıda gecikme, çevresel faktörler) faktörleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>[5-8]</sup> Farklı kohortlarda aksSpA'lı kadınlarda, aile öyküsünün ve periferik eklem tutulumunun daha sık görüldüğü, radyolojik hasarın daha az gözlemlendiği, benzer hasar derecelerinde daha fazla fonksiyonel kısıtlanma olduğu, HLA-B27 pozitifliğinin erkek hastalara oranla daha az sıklıkta görüldüğü gibi farklı klinik özellikler bildirilmiştir.<sup>[7,9-15]</sup>

Tedavi özelliklerine bakıldığında; AS'li kadınların muhtemelen periferik artritinin daha sık görülmesi nedeniyle daha yüksek oranda uzun etkili hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) veya kortikosteroid tedavisi aldığı, erkeklerin ise daha çok non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile tedavi edildiği bildirilmiştir.<sup>[14]</sup> NSAİİ ve/veya DMARD tedavilere yanıtız, şiddetli seyirli SpA'da standart olarak kullanılan tümör nekroz faktör-alfa inhibitörü (TNF-i) tedavisi ile ilgili de cinsiyet bakımından yanıt farklılıkları ve farklı ilaç sağkalımları bildirilmiştir.<sup>[16-19]</sup>

Çalışmamızda; TNF-i tedavisi ile izlenen aksSpA'lı kadın hastalarda klinik, laboratuvar ve tedavi özelliklerinin değerlendirilmesi ve erkek hastalardan farklılıklarının ortaya konulması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

On-sekiz yaşın üstünde aksSpA (%87, radyografik aksSpA) olarak sınıflanan ve dirençli hastalık aktivitesi nedeniyle TNF-i tedavisi almakta olan toplam 283 hasta [AS veya radyografik aksSpA için "modifiye New York" kriterleri ve non-radyografik aksSpA için "Assesments in Ankylosing Spondylitis (ASAS)" kriterleri] çalışmaya dahil edildi.<sup>[20,21]</sup> Güncel durumları, klinik ve laboratuvar parametreleri kesitsel olarak incelendi. Eşlik eden enflamatuvar barsak hastalığı, psöriyazis, Ailevi Akdeniz ateşi veya Behçet hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

## Hastaların Taranması

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen ve dirençli hastalık aktivitesi nedeniyle TNF-i tedavisi almakta olan aksSpA tanılı hastaların 2001 yılı ve sonrasındaki hastalık kayıtları incelendi; demografik ve klinik özellikleri, fizik muayene bulguları (Schöber testi, el-yer mesafesi), laboratuvar testleri [eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/saat), C-reaktif protein (CRP) (mg/L) ve kreatinin (mg/dL), tam idrar tetkiki ve varsa kantitatif proteinüri düzeyi (gram/gün), HLA-B27], görüntüleme kayıtları (suprapubik sakroilyak, servikal ve lomber vertebra grafileri, sakroilyak eklem MR görüntüleri), komplikasyonları ve tedavi detayları [NSAİİ, kortikosterod, metotreksat, sülfasalazin, infliksimab (IF), etanersept (ETA) ve adalimumab (ADA) kullanımı ve süreleri] daha önceden tanımlanmış hasta değerlendirme protokollerine kayıt edildi.

TNF-i tedavileri; IF (5 mg/kg) intravenöz 0., 2. ve 6. haftalarda ve sonrasında 6-8 haftada bir, ETA subkütan haftada bir kez 50 mg veya haftada 2 kez 25 mg ve ADA 2 haftada bir kez 40 mg dozunda uygulanmış, TNF-i tedavisi takip eden romatolog tarafından hasta özelliklerine göre bireysel olarak kararlaştırılmıştır. Hastalarda ek olarak semptomatik olarak aldıkları tedavilerine devam edilmiştir. PPD >5 mm veya Quantiferon pozitifliği olan hastalar tüberküloz profilaksisine yönelik 9 ay süreyle izoniazid 300 mg/gün almıştı. Tedavi sırasında gözlenen istenmeyen etki ve komplikasyonlar hasta kayıtlarından not edildi. Çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından değerlendirilerek 18.03.2021-139490 tarih ve sayı ile onaylandı. Tüm hastalardan çalışma öncesi onam alındı.

## Klinik Değerlendirme

Hastaların medikal kayıtlarının taranması iki hekim (YY ve ÖP) tarafından yapıldı ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan 207'sinde (%73,2) 1 fizyoterapi uzmanı (NH) tarafından güncel Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI),<sup>[22]</sup> Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Fonksiyonel İndeksi (BASFI),<sup>[23]</sup> Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi (BASMI),<sup>[24]</sup> Ankilozan spondilit yaşam kalitesi (ASQoL)<sup>[25]</sup> ölçekleri değerlendirildi. BASDAI; hastanın son 1 haftalık dönemdeki şikayetlerini 0'dan 10'a kadar olan görsel skalada, kendisinin derecelendirdiği bir indekstir [0 (şikayet yok)...>10 (çok şiddetli)], skor ilk dört sorunun toplamı ile son iki sorunun ortalamasının toplanması ve sonrasında beşe bölünmesi ile elde edilir. BASFI; hastanın fonksiyonel olarak aktiviteleri gerçekleştirmede güçlüğü [0 (kolay)...>10 (mümkün değil)] kendisinin değerlendirdiği indekstir, skor 10 sorunun ortalaması ile hesaplanır. BASMI spinal mobilitayı (tragus- duvar mesafesi, lomber

fleksiyon, lomber lateral fleksiyon, servikal rotasyon açısı, intermalleoler mesafe) tanımlanan ölçülere göre skorlayan indekstir; beş ölçüm 0'dan 2'ye skorlanır ve toplanarak hesaplanır (0-10). ASQoL; 18 maddeden oluşan, sorulara evet ya da hayır şeklindeki yanıtı göre 1 ya da 0 olarak skorlanan, toplam skorun hesaplandığı ve skor arttıkça AS'nin hayat kalitesine etkisini değerlendiren hasta ölçekli bir sonlanımdır.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için "SPSS version 16 for Windows" programı kullanıldı. Cinsiyet gruplarına göre özellikler kıyaslanırken devamlı değişkenler için Student's t-test ve Mann-Withney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare ve Fischer's exact testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri için Spearman's correlation coefficients testi kullanıldı. Bulgular ortalama  $\pm$  standart sapma ( $\pm$  SS) veya sıklık (%) olarak belirtildi. P-değeri  $\leq 0,05$  anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Değerlendirilen toplam 283 aksSpA (84 kadın, 199 erkek) hastasının demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastaların ortalama yaşı ve hastalık başlangıç yaşı kadınlarda daha yüksekti ( $p=0,001$  ve  $p<0,001$ ), hastalık süresi ve tanıda gecikme her iki grupta benzerdi. HLA-B27 sonucuna %48 hastada ulaşılabildi; pozitiflik oranı kadınlarda %78 erkeklerde ise %89 idi. Radyografik özellikler bakımından çalışma kohortunun çoğunluğunu oluşturan radyografik aksSpA hastaları nedeniyle sıklıkla var olan radyografik sakroiliit (%88), ankiloz (%20) ve sindezmozit (%12) sıklığı gruplar arasında benzerdi. Periferik artrit ve metotreksat kullanımı kadınlarda daha sık olarak saptandı ( $p=0,046$  ve  $p=0,046$ ). Komplikasyonlar bakımından AA amiloidoz, kronik böbrek yetmezliği ve eklem protezine gidiş gruplar arasında benzerdi.

TNF-i ile tedaviye başlangıç sırasındaki fizik muayene ve laboratuvar bulgularına bakıldığında; kadınlarda el-yer mesafesinin daha kısa ve CRP değerinin daha düşük ( $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ), periferik artrit ve üveit bulgularının daha sık ( $p=0,014$  ve  $p=0,044$ ), aksiyal sistem hastalık aktivitesinin erkekler ile benzer ( $p=0,058$ ) olduğu görüldü. Semptom başlangıcından TNF-i tedavisinin başlamasına kadar geçen süre gruplar arasında benzerdi; her iki grupta da hastaların dörtte birine (%25 ve %26) semptom başlangıcı itibariyle 5 yıl içinde, yaklaşık yarısında (%43 ve %50) ise 10 yıldan daha uzun sürede TNF-i tedavisine başlanmıştı. TNF-i tedavi ile takip süresi iki grupta da benzerdi (Tablo 2).

TNF-i tedavisinin ortalama 36,9 ( $\pm 24,7$ ) ayında 207 aksSpA hastasında (61 kadın) hastalıkla ilişkili aktivite, spinal mobilite, fonksiyonel kısıtlanma ve hayat kalitesine etkiye

**Tablo 1.** Aksiyal spondiloartritli hastalarda başlangıç demografik ve klinik özellikler

	Kadın (n=84)	Erkek (n=199)
Yaş (yıl) ort ( $\pm$ SS)	43,9 (10,7)*	39,0 (11,4)
Hastalık başlangıç yaşı (yıl) ort ( $\pm$ SS)	28,9 (10,3)**	23,4 (10,7)
Semptom başlangıcı-tanı süresi (yıl) ort ( $\pm$ SS)	6,2 (7,2)	5,5 (6,2)
Hastalık süresi (yıl) ort ( $\pm$ SS)	14,6 (9,3)	15,7 (10,1)
Aile hikayesi n (%)	36 (42,9)	84 (42,9)
HLA-B27 n (%)	24/44 (78)	79/89 (89)
Semptom n (%)		
Enflamatuvar bel ağrısı	79 (94)	188 (95)
Periferik artrit	56 (67) ¶	109 (55)
Entezit	9 (11)	36 (18)
Üveit	20 (24)	30 (15)
Görüntüleme n (%)		
Radyografik-sakroiliit	71 (85)	174 (88)
Manyetik rezonans görüntüleme-sakroiliit	4 (5)	6 (3)
Sindezmofit	10 (12)	24 (12)
Ankiloz	14 (17)	40 (20)
Komplikasyon n (%)		
Amiloidoz	1 (1,2)	5 (2,5)
Kronik renal yetmezlik	1 (1,5)	2 (1,2)
Eklem protezi	6 (7)	20(10)
Tedavi n (%)		
Sülfasalazin	59 (70)	154 (77)
Metotreksat	50 (60) ¶	95 (48)
Steroid	52 (62)	108 (54)

\* $p=0,001$ , \*\* $p<0,001$ , ¶ $p<0,05$  kadın ve erkek hastalık grupları kıyaslandığında, ort: Ortalama, SS: Standart sapma

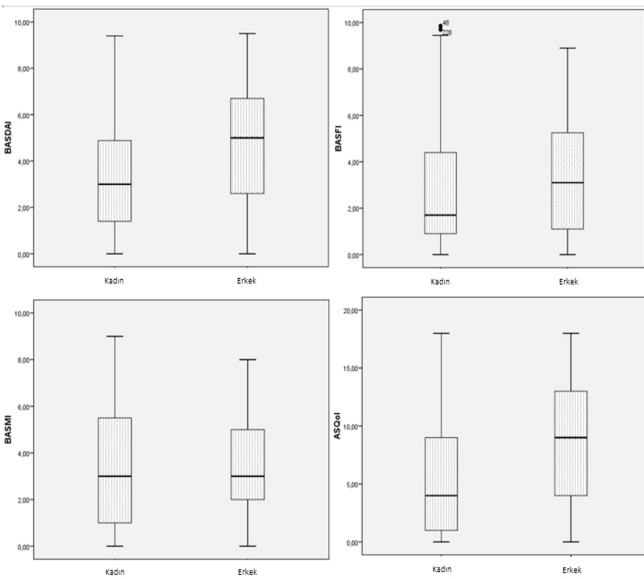
**Tablo 2.** Aksiyal spondiloartrit hastalarında biyolojik tedavi ile ilgili klinik ve demografik özellikler

	Kadın (n=84)	Erkek (n=199)
TNF-i öncesi muayene ort ( $\pm$ SS)		
Schöber Testi	3,4 (1,8)	2,9 (1,8)
El-yer mesafesi	11 (12)*	24 (17)
TNF-i öncesi akut faz yanıtı ort ( $\pm$ SS)		
CRP (mg/L)	20 (29)*	37 (44)
ESH (mm/saat)	51 (29)	45 (33)
TNF-i öncesi aktivite n (%)		
Aksiyel tutulum	68 (81)	176 (89)
Periferik artrit	41 (49) ¶	67 (34)
Akut faz yanıtı	33 (39) ¶	100 (51)
Üveit	6 (7) ¶	4 (2)
Amiloidoz	1 (1,2)	5 (2,5)
Semptom başlangıcı-TNF-i başlama süresi (yıl) ort ( $\pm$ SS)	11,6 (9,1)	12,3 (9,7)
$\leq 5$ yıl n (%)	22 (26)	53 (27)
5-10 yıl n (%)	26 (31)	48 (24)
11-20 yıl n (%)	23 (27)	65 (33)
$\geq 21$ yıl n (%)	13 (16)	33 (17)
TNF-i kullanım süresi (ay) ort ( $\pm$ SS)	37 (27)	41 (23)

CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ort: Ortalama, SS: Standart sapma, TNF-i: Tümör nekroz faktör-alfa inhibitörü, \* $p<0,001$ , ¶ $p<0,05$  kadın ve erkek hastalık grupları kıyaslandığında

yönelik BASFI, BASDAI, BASMI ve ASQol ölçümleri yapıldı (Şekil 1 ve Tablo 3); hastalık aktivitesini yansıtan BASDAI'nın ve hayat kalitesini değerlendirmeye yönelik ölçülen ASQol'nin kadınlarda daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Kadın ve erkek hastalarda BASMI'nın TNF-i tedavisine geçiş süresi ( $r=265$ ,  $p=0,039$ 'e karşın  $r=533$ ,  $p<0,001$ ) ile korelasyon gösterdiği görüldü. ASQol'nin BASFI ( $r=0,609$ ,  $p<0,001$ 'e karşın  $r=0,630$ ,  $p<0,001$ ), BASDAI ( $r=0,485$ ,  $p<0,001$ 'e karşın  $r=0,689$ ,  $p<0,001$ ) ve BASMI ( $r=0,317$ ,  $p<0,013$ 'e karşın  $r=0,318$ ,  $p<0,001$ ) ile korelasyon gösterdiği saptandı.

TNF-i tedavisi sırasında farklı ilaca geçiş grupları arasında benzerdi; hastaların yaklaşık %75'i ilk TNF-i ilaça kalmıştı, %20'si 2. TNF-i ilaca ve %4'ü 3. TNF-i ilaca geçiş yapmıştı. Başka TNF-i'ye geçiş nedenleri arasında; en sık primer veya sekonder yanıtızlık (%13'e karşın 16), infüzyon reaksiyonu (%4'e karşın 4), üveit (%1,2'ye karşın 1,5) ve tüberküloz (%1,2'ye karşın 0,5) olduğu görüldü (Tablo 4). İyi yanıt nedeniyle doz azaltma veya ilacın kesilmesi,



**Şekil 1.** Aksiyal spondiloartritli hastalarda cinsiyete göre medyan BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) ve ASQol (Ankylosing Spondylitis quality of life) ölçütlerinin dağılımı

**Tablo 3.** Aksiyal spondiloartritli hastalarda tedavi sonrası hastalık sonlanım ölçütlerinin cinsiyete göre dağılımı

	Kadın (n=61)	Erkek (n=146)	
BASDAI	4,6±2,4	3,3±2,3	$p<0,001$
BASFI	3,4±2,5	2,7±2,5	AD
BASMI	3,6±2,2	3,4±2,6	AD
ASQol	8,6±5,1	5,5±5,1	$p<0,001$

AD: Anlamli değil, ASQol: Ankilozan spondilit yaşam kalitesi, BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi, BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Fonksiyonel İndeksi, BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi

**Tablo 4.** Aksiyal spondiloartrit hastalarının ilaça kalma ve başka ilaca geçiş özellikleri

	Erkek	Kadın
İlk TNF-i tedavisinde kalma n (%)	150 (77)	61 (73)
İkinci TNF-i geçiş n (%)	35 (21)	12 (18)
Sekonder yanıtızlık	25	8
İnfüzyon reaksiyonu	5	3
Primer yanıtızlık	3	1
Tüberküloz	2	0
Püstüler deri lezyonları	1	1
Hasta tercihi	3	2
Temin problemi	2	0
Psöriasis	1	0
Üçüncü TNF-i geçiş n (%)	7 (4)	4 (4)
Sekonder yanıtızlık	4	2
İnfüzyon reaksiyonu	2	0
Primer yanıtızlık	1	1
İyi yanıt nedeniyle TNF-i doz azaltılması n (%)	6 (3)	1 (1,2)
İyi yanıt nedeniyle TNF-i kesilmesi n (%)	3 (2,5)	6 (7)
İstenmeyen etki nedeniyle TNF-i kesilmesi n (%)	4 (1)	1 (1,2)

TNF-i: Tümör nekroz faktör-alfa inhibitörü

istatistik olarak benzerdi (%1,2'ye karşın 3 ve %7'ye karşın 2,5 (12-49 ay). IF tedavisi, 1 kadın (hepatotoksisite) ve 3 erkek hastada (pulmoner tüberküloz, mukozis fungoides veya yeni saptanan serebral arter anevrizması/Alzheimer), ADA tedavisi 1 erkek hastada (tüberküloz) istenmeyen etki nedeni ile sonlandırıldı.

## Tartışma

Dirençli hastalık aktivitesi nedeniyle TNF-i kullanan aksSpA'lı kadın hastaların erkek hastalardan farklılıklarını inceleyen bu araştırmada; kadınlarda hastalık bulgularının daha ileri yaşta başladığı, TNF-i öncesi lomber kısıtlılığın daha az, periferik artrit ve üveit aktivitesinin daha sık ve CRP yanıtının daha düşük olduğu, TNF-i tedavisinin ortalama 37. ayında spinal mobilite ve fonksiyonel kısıtlanmanın erkek hastalar ile benzer olduğu, bununla birlikte, aktivite ile ilişkili şikayetlerin ve hastalığın hayat kalitesine etkisinin daha fazla olduğu gözlemlendi.

Hastalık bulgularının kadın hastalarımızda daha ileri yaşta ortaya çıktığı, her iki cinsiyette semptomların ortaya çıkışından ortalama 6 yıl sonra tanı konulabildiği görüldü. Bulgularımız bazı aksSpA kohortları ile benzer olmakla birlikte,<sup>[9,10,14,26]</sup> hastalık bulgularının erkeklerde daha ileri yaşta ortaya çıktığını ve kadınlarda daha geç dönemde tanı konulabildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.<sup>[7,26,27]</sup> HLA-B27 sonucuna ulaşılabilen kadın ve erkek hastalarda, istatistiksel olarak benzer sıklıkta olduğu görüldü (%78'e karşın 89). Literatürde HLA-B27 bazı kohortlarda iki

cinsiyette de benzer,<sup>[9,12-14]</sup> bazı kohortlarda ise kadınlarda daha az sıklıkta bildirilmiştir (kadınlarda %60-67 ve erkeklerde %80-87).<sup>[11,26,28]</sup> Ailede SpA öyküsünün kadın hastalarda daha yüksek sıklıkta olduğunu bildiren çalışmaların aksine,<sup>[9,10,14]</sup> bizim çalışmamızda kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta (%43) olduğu saptandı.

Kohortumuzda, AS hastalarının çoğunluğu oluşturması nedeni ile sıklığı yüksek olan radyografik sakroiliit (>%85), ankiloz (>%17) ve sindezmozit (%12) gelişiminde cinsiyete göre fark saptanmadı. Aksiyal sistem aktivitesi belirgin olmamasına rağmen bazı hastalarda dirençli periferik artrit, anterior üveit, yüksek akut faz yanıtı veya amiloidoz varlığı TNF-i tedavisine endikasyon oluşturabilmektedir.<sup>[29]</sup> Çalışmamızda aksiyal sistem aktivitesi iki grupta da benzer iken, literatürle uyumlu olarak periferik artrit kadınlarda daha sık olarak gözlemlendi.<sup>[9,10,30]</sup> Anterior üveitin erkek hastalarda daha sık olduğunu bildiren çalışmaların aksine,<sup>[13,31]</sup> kadın hastalarımızda tekrarlayan anterior üveit daha sık olarak saptandı. Komplikasyonlar bakımından iki cinsiyet grubu benzerdi; amiloidoz ve KBY az sıklıkta (<%2,5) ve %10'dan az hastada eklem protezi gerekmişti.

Çalışmamızda kadın hastalarda TNF-i öncesi CRP seviyelerinin daha düşük ve el-yer mesafesinin daha az olduğu görüldü. Bu bulgular, DANBIO veritabanı ve bir radyografik aksSpA kohortunda, kadın hastalarda tedavi öncesi spinal mobilitenin daha iyi ve CRP yanıtın daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumluydu.<sup>[17,30]</sup> Bununla birlikte, biyolojik tedavi kullanan hastaları içeren çalışmalarda; AS'li kadınlarda başlangıç CRP,<sup>[18,26]</sup> BASDAI,<sup>[17,26]</sup> BASFI<sup>[17]</sup> ve hasta global değerlendirme skorlarının<sup>[17,18,26]</sup> erkeklerle oranla daha yüksek olduğu da bildirilmiştir. Kümülatif olarak bakıldığında hastalık aktivitesi, fonksiyonel kısıtlanma ve hayat kalitesine etkiyi değerlendirmeye yönelik ölçütlerden (BASDAI, BASFI ve AsQol) aksSpA'lı kadınlarda hastalığın daha şiddetli olduğu gözlemlenmiştir.<sup>[7,9,10]</sup>

Farklı aksSpA kohortlarında, kadın hastaların TNF-i tedaviye erkek hastalara göre daha düşük oranda yanıt verdiği bildirilmiştir.<sup>[13,17,18,32]</sup> Radyografik ve non-radyografik aksSpA'lı kadınlarda birinci yılda tedavi yanıtlarının daha az olması [ASAS20 ve ASDAS<1,3 yanıtları için sırasıyla risk oranı (RO)=0,34, p=0,005 ve RO=0,10, p<0,001],<sup>[28,30]</sup> entezitin kadın hastalarda daha sık görülmesi<sup>[7,28,30]</sup> ve TNF-i ilaçların entezite etkisinin sınırlı olması ile ilişkilendirilmiştir. British Society of Rheumatology'nin (BSR) aksSpA kohortunda, kadın hastalarda BASFI'nin daha sık düzeldiği görülmüştür.<sup>[19]</sup> Çalışmamızda tedavinin ortalama 37. ayında BASDAI'nin kadın hastalarda daha yüksek olarak görülmesi, aksSpA'lı kadınlarda hastalık aktivitesine ilişkin semptomların daha şiddetli olduğunu bildiren çalışmalar ile uyumlu bulundu.<sup>[16,26]</sup> BASMI ile ölçülen spinal mobilitedeki kısıtlanmanın

her iki cinsiyet için, semptom başlangıcında TNF-i'ye kadar geçen süre uzadıkça arttığı ve bu korelasyonun erkek hastalarda daha belirgin olduğu görüldü.

SpA hastalarında hayat kalitesinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu ve tedavi sonrasında düzelebildiği bildirilmiştir.<sup>[33]</sup> DESIR kohortunda; fonksiyonel kısıtlanma ile birlikte ASQoL ile değerlendirilen hastalığın yaşam kalitesini aksSpA'lı kadın hastalarda daha fazla etkilediği gösterilmiştir.<sup>[10]</sup> Kohortumuzda hasta ASQoL ölçümlerinin kadın hastalarda daha yüksek olduğu, her iki cinsiyet grubunda da BASFI, BASDAI, BASMI ve akut faz yanıtı ile (kadınlarda ESH, erkeklerde CRP ile) aynı yönde ilişkili olduğu saptandı.

TNF-i tedavisine geçiş, AS'li hastaların ağırlıkta olduğu şiddetli seyir gösteren bu hasta grubunda bile yaklaşık %50 oranında 10 yıldan daha uzun sürede gerçekleşmişti. İki yüz yirmi AS hastasında TNF-i ilaç sağkalımının analiz edildiği bir çalışmada; ilk TNF-i tedavi başlanmasının hastalık başlangıcından itibaren 15 yıla kadar uzayabildiği görülmüştür. Bu çalışmada periferik artrit sıklığının %17 olduğu, seyirde %36 hastada ilk TNF-i ilacın kesilmesi gerektiği gözlemlenmiş, kadın cinsiyet ve periferik artrit varlığı (HR: 0,503 ve HR: 0,382) tedavinin bırakılması ile ilişkili faktörler olarak bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> DANBIO veri tabanındaki 842 aksSpA'da %37 hastanın ilaca devam etmediği ve kadın hastaların daha sıklıkla ilaç bıraktığı gösterilmiştir (HR=3,37).<sup>[17]</sup> Periferik artrit sık olduğu (%50) 243 AS hastası olan farklı bir kohortta, periferik artriti olanların 12 ve 24. aylarda daha sıklıkla ilk TNF-i tedavilerine devam ettikleri görülmüş (p<0,05), erkek cinsiyet ve periferik artrit varlığı ilaca devam konusunda etkili faktörler olarak tespit edilmiştir (HR: 0,36 ve HR: 0,49).<sup>[15]</sup> Ayrıca aksSpA'lı kadın hastaların tedaviyi daha kısa sürede bıraktığı veya ilaç değiştirdiği gözlemlenmiştir.<sup>[32,34]</sup> Çalışmamızda iki cinsiyet grubunda da üçte bir hastada 2. ve 3. TNF-i ilaca geçiş gerektiği görüldü, ilaç geçişlerinde cinsiyet bakımından bir fark saptanmadı.

Kohortumuzda başka TNF-i ilaca geçiş nedenleri arasında primer/sekonder yanıtsızlık, infüzyon reaksiyonu, tedavi altında gelişen üveit veya tüberküloz yer alıyordu, az sayıda hastada tedavi altında gelişen hepatotoksisite, akciğer tüberkülozu, mukozis fungoides veya Alzheimer hastalığına bağlı ilaca uyum problemi nedenleri ile TNF-i tedavisinin kesilmesine karar verilmişti. Biyolojik tedavi ile izlenen AS hastalarında ilacın kesilmesi ile ilgili en sık neden etkisizlik veya etki kaybı (%13-18), başta tüberküloz olmak üzere oportunistik enfeksiyonlar, alerjik reaksiyon, kardiyovasküler olaylar, diare ve demiyelinizan hastalıklar, mesane kanseri ve üveit gibi istenmeyen etkiler (%8-16)



ve az sayıda hastada iyi yanıt (%1-1,4) olarak bildirilmiştir.  
[15-17,26]

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında; retrospektif çalışma dizaynı nedeniyle medikal kayıtlardan çıkarılan başlangıç muayene bulgularında ve HLA-B27 verilerinde eksikler olması yer alıyordu. Hastalıkla ilişkili değerlendirme ölçütleri, hastaların 207'sinde (%72,8) tedavi sonrasında ve kesitsel olarak yapıldı, TNF-i tedavisi başlangıcından itibaren seyirdeki değişimler analiz edilemedi. Radyografik aksSpA hastalarının çoğunluğu oluşturması nedeni ile non-radyografik aksSpA hastaları ile bir kıyaslama yapılmadı.

### Sonuç

Aktif hastalık nedeniyle TNF-i tedavisi başlanan aksSpA'lı kadın hastalarda erkek hastalara göre, hastalık süresinin daha uzun olduğu, periferik artrit sık olduğu, başlangıç lomber muayene bulgularının daha iyi ve akut faz yanıtının daha düşük olduğu görüldü. Tedavi sonrasında kadın hastalarda, hastalık aktivitesi daha yüksek ve hayat kalitesi parametreleri daha kötü olmakla birlikte spinal mobilitede kısıtlanma ve fonksiyonel kısıtlılık erkek hastalar ile benzer bulundu. Hayat kalitesi her iki cinsiyet grubunda da hastalıkla ilişkili fonksiyonel ve aktivite ölçütleri ile ilişkiliydi. Klinik pratikte, TNF-i ihtiyacı gösteren aksSpA hastalarında, kadın cinsiyetin hastalıkla ilişkili klinik özellikler ve tedaviye yanıt bakımından farklı özellikler gösterebileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği düşünüldü.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından değerlendirilerek 18.03.2021-139490 tarih ve sayı ile onaylandı.

**Hasta Onayı:** Tüm hastalardan çalışma öncesi onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.Y., B.A.E., A.G., M.İ., M.L.Ö., Dizayn: Y.Y., Ö.P., N.H., B.A.E., A.G., M.İ., M.L.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Y.Y., Ö.P., N.H., Analiz veya Yorumlama: Y.Y., Ö.P., N.H., N.A., S.A., B.A.E., A.G., M.İ., M.L.Ö., Literatür Arama: Y.Y., N.A., S.A., Yazan: Y.Y.

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

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

### Kaynaklar

1. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390:73-84.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe 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.
3. Sieper J, van der Heijde D. Review: nonradiographic axial spondyloarthritis: new definition of an old disease? *Arthritis Rheum* 2013;65:543-51.
4. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, et al. Do patients with non-radiographic axial spondyloarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res* 2012;64:1415-22.
5. Gracey E, Yao Y, Green B, et al. Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:679-89.
6. Huang WN, Tso TK, Kuo YC, Tsay GJ. Distinct impacts of syndesmophyte formation on male and female patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2012;15:163-8.
7. Wright GC, Kaine J, Deodhar A. Understanding differences between men and women with axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:687-94.
8. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review. *Arthritis Rheum* 2008;59:449-54.
9. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Leach TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in the severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2007;66:633-8.
10. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, et al. Differences between women and men with recent onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:1482-9.
11. Ortolan A, van Lunteren M, Ramiro S, et al. Are gender-specific approaches needed in diagnosing early axial spondyloarthritis? Data from the SPondyloArthritis caught early cohort. *Arthritis Res Ther* 2018;20:218.
12. Andreasen RA, Kristensen LE, Egstrup K, et al. The impact of sex and disease classification on patient-reported outcome measures in axial spondyloarthritis: a descriptive prospective cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:221.
13. Webers C, Essers I, Ramiro S, et al. Gender attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology* 2016;55:419-28.
14. Ortega Castro R, Font Ugalde P, Castro Villegas MC, et al. Different clinical expression of patients with ankylosing spondylitis according to gender in relation to time since onset of disease. Data from REGISPONSER. *Reumatol Clin* 2013;9:221-5. (English, Spanish)
15. Deminger A, Klingberg E, Geijer M, et al. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2018;20:162.
16. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R94. doi: 10.1186/ar3369.

17. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2002-8.
18. Kristensen LE, Karlsson JA, Englund M, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1362-9.
19. Lord PA, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSR Biologics Register. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:563-70.
20. 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.
21. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(Suppl 2):1-44.
22. 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.
23. 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.
24. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8.
25. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:20-6.
26. van der Horst-Bruinsma IE, Zack DJ, Szumski A, Koenig AS. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1221-4.
27. Roussou E, Sultana S. Spondyloarthritis in women: differences in disease onset, clinical presentation, and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity and Functional indices (BASDAI and BASFI) between men and women with spondyloarthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30:121-7.
28. Neuenschwander R, Hebeisen M, Micheroli R, et al. Differences between men and women with nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical characteristics and treatment effectiveness in a real-life prospective cohort. *Arthritis Res Ther* 2020;22:233.
29. Spadaro A, Lubrano E, Marchesoni A, et al. The adherence to ASAS classification criteria and to ASAS recommendations for the use of anti-TNF-alpha agents in axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:465-70.
30. Hebeisen M, Neuenschwander R, Scherer A, et al. Rheumatologists of the Swiss Clinical Quality Management Program. Response to tumor necrosis factor inhibition in male and female patients with ankylosing spondylitis: data from a swiss cohort. *J Rheumatol* 2018;45:506-12.
31. Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, et al. Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an iberoamerican spondyloarthritis cohort. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5652. doi: 10.1097/MD.0000000000005652
32. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender differences in axial spondyloarthritis: women are not so lucky. *Curr Rheumatol Rep* 2018;20:35.
33. Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14:857-72.
34. Rusman T, Ten Wolde S, Euser SM, van der Ploeg T, van Hall O, van der Horst- Bruinsma IE. Gender differences in retention rate of tumor necrosis factor alpha inhibitor treatment in ankylosing spondylitis: a retrospective cohort study in daily practice. *Int J Rheum Dis* 2018;21:836-42.

# The influence of obesity on biological agents treatment response in psoriatic arthritis: HUR-BIO real life results

Obezitenin psöriyatik artritte biyolojik ajan tedavi yanıtı üzerindeki etkisi: HUR-BIO gerçek yaşam sonuçları

Bayram Farisoğulları, Gözde Kübra Yardımcı, Alper Sarı, Berkan Armağan, Emre Bilgin, Ertuğrul Çağrı Bölek, Emine Duran, Gizem Ayan, Zehra Özsoy, Güllü Sandal Uzun, Levent Kılıç, Ali Akdoğan, Ömer Karadağ, Şule Apraş Bilgen, Ali İhsan Ertenli, Sedat Kiraz, Umut Kalyoncu

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

## Abstract

**Objective:** This study aimed to evaluate the effect of obesity on demographic and clinical features, disease activity indices, and the retention rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in psoriatic arthritis (PsA) patients in Hacettepe University Rheumatology Biologic Registry (HUR-BIO).

**Methods:** Patients who were enrolled in the HUR-BIO PsA registry were included. Until February 2020, HUR-BIO PsA registry enrolled 469 patients. Body mass index  $\geq 30$  was defined as obesity. Age- and sex-matched 170 obese and 170 non-obese patients were included in the final analysis. Demographic, clinical, laboratory, and therapeutic data were collected from this database.

**Results:** The obese group was significantly older at the age of psoriasis diagnosis and had lower PsA disease duration than the non-obese group. While there was no difference between the two groups in terms of axial involvement, peripheral involvement (ever), smoking (ever), HLA-B27 positivity, uveitis, inflammatory bowel disease, use of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) and steroid, and distribution of first and last bDMARDs, diabetes mellitus and hypertension were more common in the obese group. Several patient-reported outcomes (PROs) were significantly higher in the obese group than in the non-obese group at the onset of bDMARDs. However, there was no difference in terms of change in PROs from baseline and significant treatment response at the last visit of the obese and non-obese PsA patients. There was no significant difference between the PsA subgroups in the retention rates of the first bDMARDs. However, it was very close to the significance value (log-rank,  $p=0.055$ ).

**Conclusion:** There was no significant difference in treatment responses between the groups, although baseline disease activity and functions were worse in the obese PsA group than in the non-obese group. In obese PsA patients, bDMARDs drug retention appears to be worse, although not significant at borderline. Weight loss in obese PsA patients may positively affect the inflammatory burden, retention of bDMARDs and functional parameters.

**Keywords:** Psoriatic arthritis, obesity, bDMARDs, outcome measures, real-life, retention rate

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Biyolojik Veritabanı'nda (HUR-BIO) kayıtlı psöriyatik artrit (PsA) hastalarında obezitenin demografik ve klinik özelliklere, hastalık aktivite indekslerine ve biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (bDMARD) ilaçta kalım oranlarına etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya HUR-BIO PsA veri tabanına kayıtlı hastalar dahil edildi. Şubat 2020'ye kadar HUR-BIO PsA veritabanında kayıtlı 469 hasta vardı. Vücut kitle indeksi  $\geq 30$  obezite olarak tanımlandı. Son analize yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş 170 obez ve 170 obez olmayan PsA hastaları dahil edildi. Demografik, klinik, laboratuvar ve terapötik veriler bu veri tabanından toplanmıştır.

**Bulgular:** Obez grubun obez olmayan gruba göre psöriazis tanı yaşı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ve PsA hastalık süresi daha kısa idi. İki grup arasında aksiyel tutulum, periferik tutulum (hastalık süresince), sigara kullanımı (hayatı boyunca), HLA-B27 pozitifliği, üveit ve inflamatuvar barsak hastalığı görülmesi, konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (csDMARD) ve steroid kullanımı, ilk ve son bDMARD'ların dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmazken diyabetes mellitus ve hipertansiyon obez grupta obez olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yaygındı. bDMARD başlangıcında bazı hasta ölçekli sonlanım ölçütleri, obez grupta obez olmayan gruba göre anlamlı derecede daha yüksekti. Bununla birlikte, obez ve obez olmayan PsA hastalarının son ziyaretlerindeki hasta ölçekli sonlanım ölçütlerinde başlangıca göre değişiklik açısından ve anlamlı tedavi yanıtı açısından bir fark yoktu. İlk bDMARD'ların ilaçta kalım oranlarında PsA alt grupları arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen anlamlılık değerine çok yakındı (log-rank,  $p=0,055$ ).

**Sonuç:** Bazal hastalık aktivitesi ve fonksiyonları obez PsA grubunda obez olmayan gruba göre daha kötü olmasına rağmen, gruplar arasında tedavi yanıtlarında anlamlı bir fark yoktu. Obez PsA hastalarında, sınırdan anlamlı olmamasına rağmen bDMARD'ların ilaç kalımı daha kötü görünmektedir. Obez PsA hastalarında kilo kaybı, inflamatuvar yükü, fonksiyonel parametreleri ve bDMARD'lerin ilaç kalımını pozitif yönde etkileyebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Psöriyatik artrit, obezite, bDMARD, sonuç ölçütleri, gerçek hayat, ilaçta kalım

## İletişim / Correspondence:

Bayram Farisoğulları MD, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

Tel.: +90 506 504 20 17 E-posta: bayramfarisogullari@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9394-1103

Geliş Tarihi/Received: 05.08.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 18.10.2021

**Atıf / Cite this article as:** Farisoğulları B, Yardımcı GK, Sarı A, Armağan B, Bilgin E, Bölek EC, Duran E, Ayan G, Özsoy Z, Sandal Uzun G, Kılıç L, Akdoğan A, Karadağ Ö, Apraş Bilgen Ş, Ertenli Aİ, Kiraz S, Kalyoncu U. The influence of obesity on biological agents treatment response in psoriatic arthritis: HUR-BIO real life results. Ulus Romatol Derg 2021;13(3):107-115

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

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



## Introduction

Biological agents are the milestone in the treatment of psoriatic arthritis (PsA) as other inflammatory rheumatic diseases. One of the factors affecting the success of the treatment of PsA with biologic agents is comorbidity.<sup>[1,2]</sup> One of the common comorbidities of PsA is obesity.<sup>[3]</sup> In addition to increasing risk of PsA development,<sup>[4,5]</sup> obesity also increases disease activity and negatively affects the treatment response in PsA patients.<sup>[6-8]</sup> This is due to the increased inflammatory load due to the secretion of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) and interleukin (IL)-6 and adipokines especially leptin from adipose tissue.<sup>[9]</sup> Although many studies have shown an association between obesity and disease activity, few studies have investigated treatment response and particularly drug retention in PsA patients using biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs).

The primary objective of the current study was to compare obese PsA patients with non-obese PsA patients using bDMARDs in the Hacettepe University Rheumatology Biologic Registry (HUR-BIO) cohort in terms of demographic, clinical, disease activity, and bDMARDs retention rates.

## Materials and Methods

### Study Population

The present study included patients who were enrolled in HUR-BIO.<sup>[10]</sup> HUR-BIO is a single and independent data recording system of bDMARDs treatment, established in 2005 and has been prospective since 2012. In HUR-BIO, up until February 2020, there were a total of 469 PsA patients according to the clinical decision of a rheumatologist at any time during their treatment periods.

Body mass index (BMI) formula, a simple calculation with weight and height measure, was used to calculate body fat measure. The formula is  $BMI = \text{kg}/\text{m}^2$  where kg is a person's weight in kilograms and  $\text{m}^2$  is his/her height in meters squared.<sup>[11]</sup> The value obtained from the calculation of BMI was used to categorize whether a person was obese or non-obese depending on what range the value fell,  $\geq 30$  or  $< 30$ , respectively.<sup>[12]</sup>

Out of 469 patients, 441 patients with BMI data at the onset of bDMARDs treatment were included. There were 187 (42%) obese and 254 (58%) non-obese patients. The obese group and non-obese group were matched according to age and gender. One hundred and seventy obese and 170 non-obese patients were included in the final analysis (Figure 1).

## Data Collection

### Demographic Data

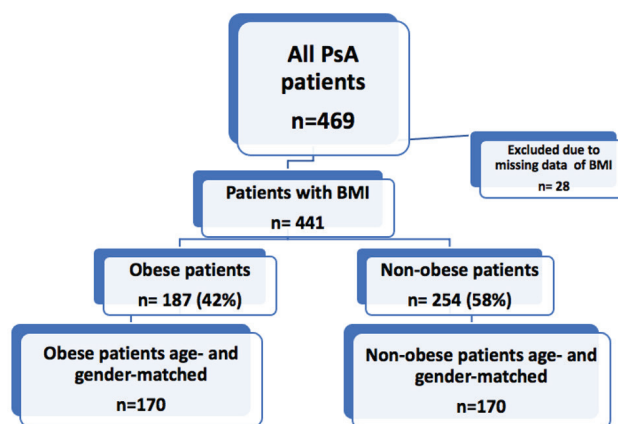
We included patients with at least one follow-up visit in this study. Demographic and clinical data were collected from HUR-BIO PsA database including gender, age at diagnosis, disease duration, PsA or family history of psoriasis, HLA-B27 positivity, uveitis, inflammatory bowel disease (IBD), use of steroid or conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs) before bDMARDs treatment and 28 swollen/tender joint counts (SJC/TJC).

### Assessment of Disease Activity and Efficacy

Data were collected from patients with at least 1 follow-up visit to assess disease activity and bDMARDs efficacy: Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI),<sup>[13]</sup> Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI),<sup>[14]</sup> Patient Global Assessment of Disease Activity (PGA)- Visual Analogue scale (VAS),<sup>[15]</sup> BASDAI50 response,<sup>[16]</sup> Disease Activity Score-28 joint (DAS28),<sup>[17]</sup> Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12-item questionnaire (PSAID-12)<sup>[18]</sup> and Disease Activity index for Psoriatic Arthritis-28 joint score (DAPSA-28)<sup>[19]</sup> were evaluated.

ESR, CRP, DAS28, BASDAI, DAPSA-28, and PSAID-12 were compared in both obese and non-obese groups before starting bDMARDs treatment and in the last control visit for patients continuing bDMARDs treatment. In addition, BASDAI50 response and significance of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) score were assessed in the last visit.

According to the baseline evaluation, at least 50% decrease in DAPSA28,<sup>[20]</sup> 3 units and above decrease in PSAID-12 score,<sup>[21]</sup> 1.2 units and above decrease in DAS-



**Figure 1.** Flow chart of PsA patients in the study  
PsA: Psoriatic arthritis

28,<sup>[22]</sup> 2 units and above and/or at least 50% decrease in BASDAI,<sup>[23]</sup> and a decrease of 20 mm and above in PGA-VAS<sup>[21]</sup> were accepted as a favorable response to bDMARDs treatment.

In addition to evaluating the disease activity, HAQ-DI score<sup>[24]</sup> was evaluated to determine the effects on patients' functional status. For this, an improvement of 0.22 units<sup>[25]</sup> and above in HAQ-DI score in the last visit compared to the first visit, and HAQ-DI score <0.5<sup>[26]</sup> in the last visit were compared in the obese and non-obese groups.

Patients were divided into groups as remission, low disease activity (LDA), moderate disease activity, and high disease activity (HDA) according to DAS-28<sup>[27]</sup> and DAPSA28<sup>[28]</sup> at the baseline and at the last visit.

We used DAPSA28 score, including 28 joint counts and not the comprehensive 66/68 joint counts, a correlation was shown with DAPSA. We calculated  $DAPSA28 = (28TJC \times 1.6) + (28SJC \times 1.6) + \text{patient global (0-10VAS)} + \text{pain (0-10VAS)} + \text{CRP (mg/dL)}$ .<sup>[29]</sup>

Also, the patient's current treatment regimens including bDMARDs (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, secukinumab, ustekinumab and tofacitinib), concomitant csDMARDs [methotrexate (MTX), leflunomide (LEF), sulphasalazine (SLZ)] and glucocorticoid (GC) were noted.

Obese and non-obese PsA patients who were on their first bDMARDs treatment were compared in terms of drug retention rate.

Our study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of Hacettepe University (approval number: GO21/164, date: 02.02.2021).

### Statistical Analyses

All data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences for Windows, Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The variables were investigated using visual (histogram and probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov, skewness, and kurtosis) to determine if they were normally distributed. Normally distributed variables were expressed as mean and standard deviation and non-normally distributed variables were expressed as median and interquartile range. Categorical variables were presented as absolute frequencies and percentages (%). The chi-square test or Fisher's exact test was used to analyze differences between categorical data, if needed. The Student's t-test and the Mann-Whitney U test were used to compare the normally- and non-normally distributed continuous variables between two groups, respectively.

Retention rates of bDMARDs were assessed by the Kaplan-Meier survival analysis for two groups according to a change in the first bDMARDs. The differences between survival curves were determined by the log-rank test. A 5% type-I error level was used to infer statistical significance.

## Results

### General Features

The obese group was older at the age of psoriasis diagnosis (33.5±14.3 vs 30.3±13.5 years, p=0.05), and had lower PsA disease duration (7 and 9 years, respectively, p=0.01). While there was no difference between the two groups in terms of axial involvement, peripheral involvement (ever), smoking (ever), HLA B-27 positivity, uveitis and IBD, diabetes mellitus and hypertension were more common in the obese group (Table 1).

Before starting bDMARDs, 102 obese patients (60%) and 105 non-obese patients (62%) were using at least 1 mg and above GC (p=0.7). Moreover, the use of csDMARDs for obese and non-obese PsA patients were similar (MTX 82% vs 75%, SLZ 56% vs 61%, LEF 30% vs 32%, respectively; p>0.05).

The first and last bDMARDs of the patients are shown in Figure 2. Among the first started bDMARDs percentages for obese and non-obese PsA patients were adalimumab 46

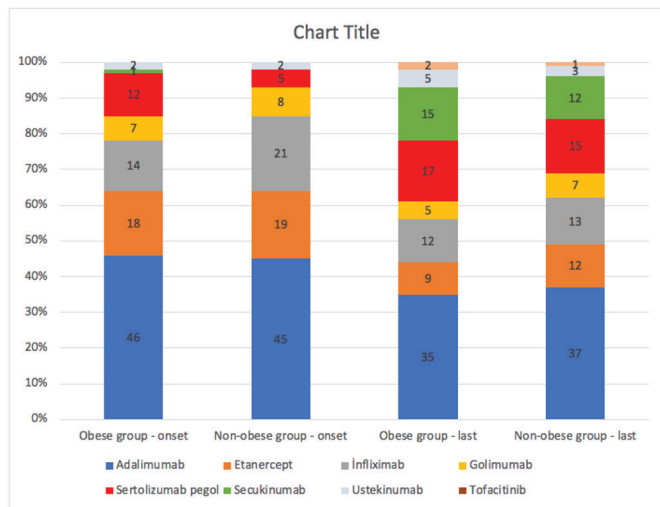
**Table 1.** Baseline demographic and clinical parameters by BMI categories

	BMI ≥30 n=170	BMI <30 n=170	p-value
Age, years, mean ± SD	50.6±10.8	50.4±11.1	0.9
Age at PsA, years, mean ± SD	42.4±11.4	40.8±10.9	0.21
Age at Pso, years, mean ± SD	33.5±14.3	30.3±13.5	0.05*
PsA disease duration, years, median (IQR)	7 (8)	9 (8)	0.01*
Female, n (%)	125 (74)	125 (74)	1
Peripheral involvement (ever), n (%)	140 (82)	137 (81)	0.68
Axial involvement, n (%)	56 (33)	53 (31)	0.73
Smoking (ever) n, (%)	97 (57.4)	107 (63.3)	0.27
HLA B-27 (positive/total, %)	8/58 (14)	16/61 (26)	0.09
PsA/Pso family history n, (%)	72 (42)	58 (34)	0.13
Uveitis, n (%)	3 (1.8)	5 (3)	0.5
IBD, n (%)	3 (1.8)	5 (3)	0.5
Comorbidity, n (%)			
Diabetes mellitus	30 (18)	14 (8)	0.01*
Hypertension	55 (32)	25 (15)	<0.001*
Hyperlipidemia	15 (9)	11 (7)	0.41
Thyroid diseases	15 (9)	16 (9)	0.85

\*p<0.05 Data were given as mean (standard deviation) or median (IQR)

BMI: Body mass index, IBD: Inflammatory bowel disease, IQR: Inter-quartile range, PsA: Psoriatic arthritis, Pso: Psoriasis, SD: Standard deviation

vs 45, etanercept 18 vs 19, infliximab 14 vs 21, golimumab 7 vs 8, certolizumab 12 vs 5, secukinumab 1 vs 0, ustekinumab 2 vs 2, respectively, and they were similar ( $p=0.23$ ). 88 (52%) patients in the obese group and 78 (46%) patients in the non-obese group had bDMARDs switching, and there was no significant difference between the groups ( $p=0.28$ ). The last bDMARDs percentages for obese and non-obese PsA patients were adalimumab 35 vs 37, etanercept 9 vs 12, infliximab 12 vs 13, golimumab 5 vs 7, certolizumab 17 vs



**Figure 2.** Distribution of the first and last bDMARDs by BMI categories  
bDMARDs: Biological disease-modifying antirheumatic drugs, BMI: Body mass index

15, secukinumab 15 vs 12, ustekinumab 5 vs 5, tofacitinib 2 vs 1, respectively, and they were similar ( $p=0.94$ ).

### Favorable Response to bDMARDs Treatment

Baseline and last visit disease activity by BMI categories are shown in Table 2, Table 3 and Figure 3. DAS28, BASFI, DAPSA28 scores and PGA-VAS were significantly higher in the obese group than in the non-obese group at the onset of bDMARDs ( $p<0.05$ ). Obese patients had more HDA than non-obese patients according to both DAS-28 and DAPSA28 classification at the baseline. Also, the median scores of DAS28, BASDAI, BASFI, PSAID-12, HAQ-DI, and PGA-VAS in the obese group were significantly higher than in the non-obese group at the last visit. On the other hand, there was no difference in disease activity classification between the two groups according to DAS-28 and DAPSA28.

However, there was no significant difference between the levels recorded at the last visit and the baseline level in PSAID-12, DAS-28, BASDAI and PGA-VAS scores of both obese and non-obese groups.

There was no significant difference between the PsA subgroups in the retention rates of the first bDMARDs.

**Table 2.** Baseline treatment and disease activity by BMI categories

	BMI $\geq 30$ n=170	BMI $< 30$ n=170	p-value
Use of steroid, n (%)	102 (60)	105 (62)	0.68
Using csDMARDs, n (%)			
- Methotrexate	140 (82)	126 (75)	0.08
- Sulfasalazine	95 (56)	104 (61)	0.29
- Leflunomide	51 (30)	54 (32)	0.69
Swollen joint count (28 joints), median (IQR)	1 (4)	0.5 (2)	0.13
Tender joint count (28 joints), median (IQR)	4 (8)	2 (4)	0.039*
ESR (mm/hr), median (IQR)	22 (24)	19.5 (25)	0.61
CRP (mg/L), median (IQR)	1.1 (1.3)	0.94 (1.1)	0.13
DAPSA28 score, median (IQR)	23.5 (18.8)	18.8 (11.3)	0.001*
DAPSA28 disease activity classification, n (%)			0.007*
- Remission	2 (2)	0	
- LDA	17 (17)	28 (33)	
- MDA	42 (41)	38 (45)	
- HDA	41 (40)	18 (21)	
PSAID-12 score, median (IQR)	6.1 (3.1)	5.6 (2.8)	0.21
DAS-28 score, mean $\pm$ SD	4.5 (2.05)	3.7 (1.9)	0.003*
DAS-28 disease activity classification, n (%)			0.012*
- Remission	10 (10)	17 (19)	
- LDA	16 (15)	17 (19)	
- MDA	47 (45)	44 (49)	
- HDA	32 (31)	11 (12)	
BASDAI, median (IQR)	6.7 (3.2)	5.8 (3)	0.08
BASFI, median (IQR)	5.2 (4.9)	3.7 (3.6)	0.004*
HAQ-DI score, median (IQR)	0.75 (0.85)	0.6 (0.65)	0.058
PGA-VAS, median (IQR)	70 (30)	60 (30)	0.001*

\* $p<0.05$

Data were given as mean (standard deviation) or median (IQR).

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BMI: Body mass index, CRP: C-reactive protein, csDMARDs: Conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs, DAPSA: Disease Activity index for psoriatic arthritis, DAS: Disease Activity score, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, HDA: High disease activity, hr: Hour, IQR: Inter-quartile range, LDA: Low disease activity, MDA: Moderate disease activity, PGA-VAS: Patient global assessment-visual analogue scale, PSAID: Psoriatic Arthritis Impact of Disease, SD: Standard deviation

However, it was very close to the significance value (log-rank,  $p=0.055$ ). The median retention rate of bDMARDs in the obese and non-obese groups was 35 and 65 months, respectively (Figure 4).

### Discussion

In the HUR-BIO registry, nearly half of PsA patients had obesity (42%). Some of the patient-reported outcomes (PROs) were higher in the obese group than in the non-obese group at the beginning of bDMARDs treatment and last visit. However, the change from baseline in these parameters at the final visit was similar in the two groups.

**Table 3.** Last visit treatment and disease activity by BMI categories

	BMI $\geq 30$ n=170	BMI <30 n=170	p-value
Follow-up period, month, median (IQR)	27.8 (50.6)	39.2 (73.2)	0.029*
ESR (mm/hr), median (IQR)	17 (21)	17 (19.5)	0.43
CRP (mg/L), median (IQR)	0.57 (0.8)	0.44 (0.6)	0.012*
DAPSA-28 score, median (IQR)	11.2 (13)	8.7 (12.4)	0.073
$\Delta$ DAPSA28 score, median (IQR)	15.4 (17)	8.2 (14)	0.068
DAPSA28 disease activity classification, n (%)			0.23
- Remission	31 (23)	47 (34)	
- LDA	60 (44)	52 (37)	
- MDA	36 (26)	31 (22)	
- HAD	10 (7)	9 (7)	
DAPSA28 50% response, positive/total (%)	43/74 (58)	31/61 (51)	0.4
PSAID-12 score, median (IQR)	4.3 (4.1)	3.1 (4.2)	0.022*
$\Delta$ PSAID-12 score, median (IQR)	1.7 (3.7)	2.4 (4)	0.47
$\Delta$ PSAID-12 $\geq 3$ , positive/total (%)	17/60 (28)	22/57 (39)	0.24
DAS-28 score, median (IQR)	2.9 (1.7)	2.6 (1.7)	0.026*
$\Delta$ DAS-28, median (IQR)	1.5 (2.1)	1.1 (1.3)	0.17
DAS-28 disease activity classification, n (%)			0.15
Remission	68 (42)	77 (50)	
LDA	24 (15)	29 (19)	
MDA	57 (35)	41 (27)	
HAD	13 (8)	7 (5)	
$\Delta$ DAS-28 $\geq 1.2$ , positive/total (%)	45/77 (58)	31/67 (46)	0.14
BASDAI, median (IQR)	4.5 (4.2)	3.5 (4.6)	0.003*
$\Delta$ BASDAI, mean $\pm$ SD	2.3 $\pm$ 2.6	2.7 $\pm$ 2.8	0.35
$\Delta$ BASDAI $\geq 20$ mm, positive/total (%)	38/73 (52)	45/75 (60)	0.33
BASDAI50 response, positive/total (%)	33/100 (33)	41/94 (44)	0.13
BASFI, median (IQR)	3.3 (4.8)	2.3 (3.8)	<0.001*
HAQ-DI score, median (IQR)	0.5 (0.9)	0.35 (0.8)	0.021*
HAQ-DI score <0.5 units, n (%)	79 (50)	101 (63)	0.019*
$\Delta$ HAQ-DI $\geq 0.22$ , positive/total (%)	39/90 (43)	37/81 (44)	0.76
PGA-VAS, median (IQR)	50 (40)	40 (40)	0.012*
$\Delta$ PGA $\geq 20$ mm, positive/total (%)	56/91 (62)	53/93 (57)	0.53

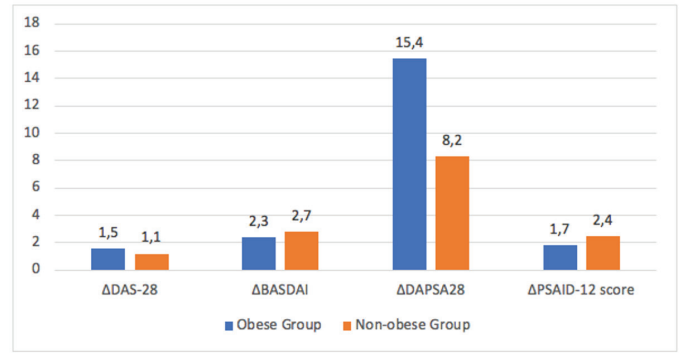
\*p<0.05

Data were given as mean (standard deviation) or median (IQR).

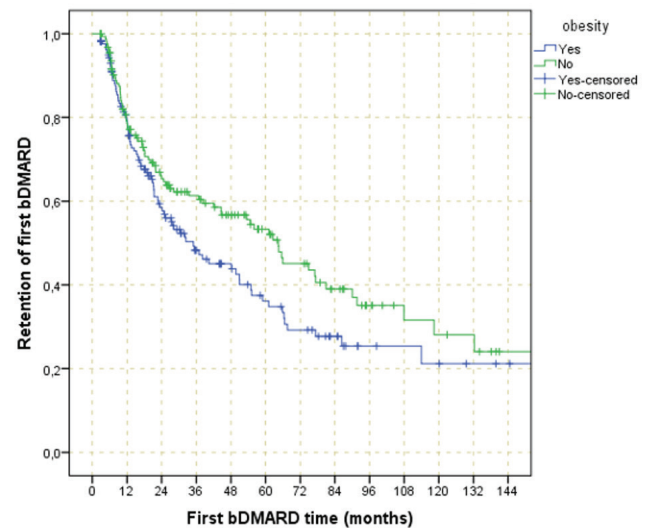
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BMI: Body mass index, CRP: C-reactive protein, DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis, DAS: Disease Activity Score, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index, HDA: High disease activity, IQR: Inter-quartile range, LDA: Low disease activity, MDA: Moderate disease activity, PGA-VAS: Patient global assessment-visual analogue scale, PSAID: Psoriatic Arthritis Impact of Disease, SD: Standard deviation

The distribution, switching and the retention rates of the first bDMARDs were similar in the groups.

Obesity is common in PsA patients compared to patients with psoriasis or other inflammatory diseases or general population.<sup>[30]</sup> There is a complex and bidirectional relationship between obesity and PsA. Obesity may be



**Figure 3.** Significant change of disease activity by BMI categories  
BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BMI: Body mass index, DAPSA: Disease Activity index for Psoriatic Arthritis, DAS: Disease Activity score, PSAID: Psoriatic Arthritis Impact of Disease



**Figure 4.** Retention rate for bDMARDs by BMI categories  
bDMARDs: Biological disease modifying anti-rheumatic drugs  
Log rank p-value between BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> and <30 kg/m<sup>2</sup>: 0.055  
Median of retention rate of first bDMARDs: BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> and <30 kg/m<sup>2</sup> 35 and 65 months, respectively

an important risk factor for the development of PsA from psoriasis.<sup>[31]</sup> On the other hand, PsA patients may become obese due to less physical activity because of joint involvement.<sup>[8]</sup> The prevalence of obesity in PsA patients in studies varies between 30% and 45%, depending on the study design.<sup>[32-37]</sup> Prevalence of obesity in PsA patients in the current study was consistent with the literature.

Obesity is associated with treatment response and discontinuation rates of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) of PsA patients.<sup>[38]</sup> On the other hand, bDMARDs and targeted synthetic agents (tsDMARDs) may affect the body weight and body composition of PsA patients.<sup>[39]</sup> In our study, age- and sex-matched obese PsA patients had higher DAPSA, DAS28, PGA-VAS, BASFI than non-obese PsA patients at the beginning of bDMARDs treatment. In the similar study from DANBIO and ICEBIO

registries,<sup>[9]</sup> obese PsA patients had higher baseline disease activity measures than non-obese patients at the beginning of bDMARDs treatment. In another similar study,<sup>[40]</sup> obesity was shown to be associated with higher PSAID12 and Routine Assessment of Patient Index Data 3 (RAPID3) scores. A systematic literature review found that obesity might have a negative impact on related PROs such as function and pain.<sup>[30]</sup> We found worse outcomes in some PROs, including function and disease activity, in obese PsA patients at the beginning of bDMARDs treatment. The cause of this condition appears to be related to the additional chronic low-grade inflammatory condition caused by obesity and by release of cytokines, chemokines and adipokines.<sup>[39]</sup> In addition, obesity may cause loss of function independent of inflammation and PsA.

In the current study, PSAID12, DAS28, BASDAI, BASFI, HAQ and PGA-VAS scores of obese patients were higher than those of non-obese patients at the last visit of PsA patients who were started on bDMARDs treatment. However, there was no difference in terms of change in disease activity parameters from baseline ( $\Delta$ DAPSA28,  $\Delta$ PSAID-12 score,  $\Delta$ DAS-28,  $\Delta$ BASDAI) and significant response (DAPSA28 50% response,  $\Delta$ PSAID-12  $\geq 3$ ,  $\Delta$ DAS-28  $\geq 1.2$ , BASDAI50 response,  $\Delta$ PGA  $\geq 20$  mm) at the last visit of obese and non-obese PsA patients. While the effect of obesity on treatment response in PsA patients is negative in some studies in the literature, very few studies have shown no effect. Various studies have demonstrated that obesity has a negative effect on achieving LDA or remission.<sup>[6,7,41]</sup> Two systematic reviews and meta-analyses have highlighted that obesity is a predictor of inferior response to tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) in patients with PsA.<sup>[42,43]</sup> Limited data are available with other bDMARDs. In a prospective study by Pantano et al.<sup>[44]</sup> on PsA patients, who were started on secukinumab, the DAPSA score was found to be better in obese/overweight patients at 6 months compared to normal weight patients. In a post hoc analysis of phase III trials, obesity was found not to affect treatment response in PsA patients using abatacept.<sup>[45]</sup> In another prospective study,<sup>[9]</sup> the proportion of EULAR's good and moderate treatment response is higher in obese PsA patients than in non-obese PsA patients at the sixth month, while there is no difference between obese and non-obese patients in ACR 20/50/70 response. Additionally, in a retrospective study,<sup>[46]</sup> disease activity and clinical response to TNFi treatment in PsA, except for HAQ, were not affected by BMI. In our study, although initial disease activity and functions were worse in the obese group, there was no significant difference in treatment responses in our study. This may be due to the increased use of IL-17i at the final visit compared to baseline.

Further clinical prospective trials are needed to completely assess the impact of obesity on the outcomes of PsA patients who are started on bDMARDs.

There are few studies evaluating the effect of obesity on retention rates in PsA patients using bDMARDs. There was no significant difference between the PsA subgroups in the retention rates of the first bDMARDs, although it was very close to the significance value. In the current study, retention rates at 12-month follow-up of first bDMARDs of obese and non-obese PsA patients were 79% and 78%, respectively. In a multicenter study,<sup>[47]</sup> the median 12-month retention rate of the first TNFi was 77%, and our results were in line with this study. Anti-IL17A and anti-IL12/23 drugs have been shown to have drug retention comparable to TNFi in real-life data.<sup>[48-50]</sup> In the study of Hojgaard et al.,<sup>[9]</sup> they found that the median drug adherence was longer among non-obese patients compared to obese patients and obesity increased the risk of withdrawal of TNFi (hazard ratio 1.6). Conversely, in a retrospective study by Lorenzin et al.<sup>[51]</sup> in which they investigated the factors affecting drug retention in PsA, BMI was not found to be associated with the risk of first bDMARDs withdrawal. An important result of our study is that, despite the additional inflammatory burden caused by obesity, it can be concluded that there is no difference in terms of drug retention rates in obese patients compared to non-obese patients. However, more clinical studies are needed to better understand this.

Considering the effect of obesity on treatment response and drug retention, it seems logical to recommend weight loss to obese PsA patients. In a systematic review,<sup>[52]</sup> it has been emphasized that although the evidence is limited, weight loss in PsA may be associated with less inflammation. How much weight should be lost has also been discussed in some studies. In a prospective study,<sup>[53]</sup>  $\geq 5\%$  weight loss from baseline was associated with a higher minimal disease activity success rate in overweight/obese patients with PsA who started treatment with TNFi. In the study by Weijers et al.,<sup>[54]</sup> PsA patients with a weight loss of  $>10\%$  of their body mass had the median DAS28 joint score decreased by 0.9, and there was an increase in the percentage of patients achieving remission from 6% to 63%. In a prospective study by Klingberg et al.,<sup>[55]</sup> weight loss in obese PsA patients with a very low-energy diet resulted in a significant improvement in most disease activity parameters and PROs, and it was concluded that weight loss was associated with significant positive effects on disease activity in joints, entheses and skin in obese PsA patients. In the disease management of obese PsA patients, weight loss may be helpful in reducing inflammatory burden, obtaining better treatment response and higher drug retention.



There are some limitations of this study to be mentioned: First of all, the sample size was small and the study had a retrospective design. Additionally, due to the nature of real-life data, some patients had missing data on some parameters. The strength of our study is that it presented real-life data of obese PsA patients and contributes to the literature by evaluating the treatment response and especially retention rate of bDMARDs of these patients.

## Conclusion

The prevalence of obesity in our PsA database was consistent with the literature. Although the baseline disease activity and functions were worse in age- and sex-matched obese PsA patients than in the non-obese group, there was no significant difference in treatment responses, except HAQ and BASFI. Although bDMARDs retention rates of the two groups were statistically similar, they were very close to significance level and lower in obese patients. We suggest weight loss in obese PsA patients as it may reduce the inflammatory burden, resulting in better function and retention of bDMARDs.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** Our study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of Hacettepe University (approval number: GO21/164, date: 02.02.2021).

**Informed Consent:** Retrospective study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

## Authorship Contributions

Concept: B.F., G.K.Y., A.S., B.A., E.B., E.Ç.B., E.D., G.A., Z.Ö., G.S.U., L.K., A.A., Ö.K., Ş.A.B., A.İ.E., S.K., U.K., Design: B.F., G.K.Y., A.S., B.A., E.B., E.Ç.B., E.D., G.A., Z.Ö., G.S.U., L.K., A.A., Ö.K., Ş.A.B., A.İ.E., S.K., U.K., Data Collection or Processing: B.F., G.K.Y., A.S., B.A., E.B., E.Ç.B., E.D., G.A., Z.Ö., G.S.U., L.K., A.A., Ö.K., Ş.A.B., A.İ.E., S.K., U.K., Analysis or Interpretation: B.F., G.K.Y., A.S., B.A., E.B., E.Ç.B., E.D., G.A., Z.Ö., G.S.U., L.K., A.A., Ö.K., Ş.A.B., A.İ.E., S.K., U.K., Literature Search: B.F., G.K.Y., A.S., B.A., E.B., E.Ç.B., E.D., G.A., Z.Ö., G.S.U., L.K., A.A., Ö.K., Ş.A.B., A.İ.E., S.K., U.K., Writing: B.F., G.K.Y., A.S., B.A., E.B., E.Ç.B., E.D., G.A., Z.Ö., G.S.U., L.K., A.A., Ö.K., Ş.A.B., A.İ.E., S.K., U.K.

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

**Financial Disclosure:** The authors declare that they have no relevant financial.

## References

1. Ogdie A, Coates LC, Gladman DD. Treatment guidelines in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 1):i37-46.
2. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, Leccese P, Olivieri I. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. *Open Access Rheumatol* 2017;9:21-8.
3. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2021;41:275-84.
4. Thomsen RS, Nilsen TI, Haugeberg G, Gulati AM, Kavanaugh A, Hoff M. Adiposity and physical activity as risk factors for developing psoriatic arthritis: longitudinal data from a Population-Based study in Norway. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021;73:432-41.
5. Green A, Shaddick G, Charlton R, et al. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Br J Dermatol* 2020;182:714-20.
6. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:813-7.
7. di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:141-7.
8. Kumthekar A, Ogdie A. Obesity and psoriatic arthritis: a narrative review. *Rheumatol Ther* 2020;7:447-56.
9. Hojgaard P, Glinborg B, Kristensen LE, Gudbjornsson B, Love TJ, Dreyer L. The influence of obesity on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:2191-9.
10. Nikiphorou E, Buch MH, Hyrich KL. Biologics registers in RA: methodological aspects, current role and future applications. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:503-10.
11. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr* 1991;65:105-14.
12. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998;68:899-917.
13. 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.
14. 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.
15. Cauli A, Gladman DD, Mathieu A, et al. Patient global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter GRAPPA and OMERACT study. *J Rheumatol* 2011;38:898-903.
16. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.
17. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation

- in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
18. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1012-9.
  19. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1441-7.
  20. Schoels MM, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2016;75:811-8.
  21. Kalyoncu U, Kiraz S, Bilgen SA, et al. Change in PsAID-12 scores in patients continuing or discontinuing anti-TNF treatments in psoriatic arthritis: results from the HUR-BIO biologic registry. *Clin Rheumatol* 2019;38:1187-92.
  22. 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.
  23. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:817-24.
  24. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the health assessment questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982;9:789-93.
  25. Wells G, Tugwell P, Kraag G, Baker P, Groh J, Redelmeier D. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol* 1993;20:557-60.
  26. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011;63:573-86.
  27. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:640-7.
  28. Smolen JS, Schoels M, Aletaha D. Disease activity and response assessment in psoriatic arthritis using the Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA). A brief review. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(5 Suppl 93):S48-50.
  29. Michelsen B, Sexton J, Smolen JS, et al. Can disease activity in patients with psoriatic arthritis be adequately assessed by a modified Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) based on 28 joints? *Ann Rheum Dis* 2018;77:1736-41.
  30. Canete JD, Tasende JAP, Laserna FJR, Castro SG, Queiro R. The impact of comorbidity on patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Rheumatol Ther* 2020;7:237-57.
  31. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:153-66.
  32. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1729-35.
  33. Jafri K, Bartels CM, Shin D, Gelfand JM, Ogdie A. Incidence and management of cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:51-7.
  34. Ernste F, Sánchez-Menéndez M, Wilton K, Crowson C, Matteson EL, Maradit Kremers H. Cardiovascular risk profile at the onset of psoriatic arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1015-21.
  35. Labitigan M, Bahce-Altuntas A, Kremer JM, et al. Higher rates and clustering of abnormal lipids, obesity, and diabetes mellitus in psoriatic arthritis compared with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:600-7.
  36. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology* 2012;51:552-6.
  37. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:718-23.
  38. Galíndez E, Carmona L. Is obesity in psoriatic arthritis associated with a poorer therapeutic response and more adverse effects of treatment with an anchor drug? *Reumatol Clin* 2016;12:307-12. (English, Spanish)
  39. Toussirot E. The interrelations between biological and targeted synthetic agents used in inflammatory joint diseases, and obesity or body composition. *Metabolites* 2020;10:107.
  40. Walsh JA, Wan MT, Willinger C, et al. Measuring outcomes in psoriatic arthritis: comparing routine assessment of patient index data and psoriatic arthritis impact of disease. *J Rheumatol* 2020;47:1496-505.
  41. Ogdie A, Palmer JL, Greenberg J, et al. Predictors of achieving remission among patients with psoriatic arthritis initiating a tumor necrosis factor inhibitor. *J Rheumatol* 2019;46:475-82.
  42. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor-alpha agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:e0195123. doi: 10.1371/journal.pone.0195123.
  43. Shan J, Zhang J. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2019;86:173-83.
  44. Pantano I, Iacono D, Favalli EG, et al. Secukinumab efficacy in patients with PsA is not dependent on patients' body mass index. *Ann Rheum Dis* 2020;annrheumdis-2020-217251. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217251. Epub ahead of print.
  45. McInnes IB, Ferraccioli G, D'Agostino MA, et al. Body mass index and treatment response to subcutaneous abatacept in patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of a phase III trial. *RMD Open* 2019;5:e000934. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000934.
  46. Iannone F, Fanizzi R, Scioscia C, Anelli M, Lapadula G. Body mass does not affect the remission of psoriatic arthritis patients on anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Scandinavian J Rheumatol* 2013;42:41-4.
  47. Brahe CH, Ornbjerg LM, Jacobsson L, et al. Retention and response rates in 14 261 PsA patients starting TNF inhibitor treatment--results from 12 countries in EuroSpA. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59:1640-50.
  48. Eviatar T, Zisman D, Gendelman O, et al. Secukinumab real world drug retention compared to TNF-alpha inhibitors in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2021 Jan 7. Epub ahead of print.

49. Ramonda R, Lorenzin M, Carriero A, et al. Effectiveness and safety of secukinumab in 608 patients with psoriatic arthritis in real life: a 24-month prospective, multicentre study. *RMD Open* 2021;7:e001519. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001519.
50. Navarini L, Costa L, Tasso M, et al. Retention rates and identification of factors associated with anti-TNFalpha, anti-IL17, and anti-IL12/23R agents discontinuation in psoriatic arthritis patients: results from a real-world clinical setting. *Clin Rheumatol* 2020;39:2663-70.
51. Lorenzin M, Ortolan A, Cozzi G, et al. Predictive factors for switching in patients with psoriatic arthritis undergoing anti-TNFalpha, anti-IL12/23, or anti-IL17 drugs: a 15-year monocentric real-life study. *Clin Rheumatol* 2021;40:4569-80.
52. Almodovar R, Zarco P, Oton T, Carmona L. Effect of weight loss on activity in psoriatic arthritis: A systematic review. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2018;14:207-10.
53. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1157-62.
54. Weijers JM, Müskens WD, van Riel PL. Effect of significant weight loss on disease activity: reason to implement this non-pharmaceutical intervention in daily clinical practice. *RMD Open* 2021;7:e001498. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001498.
55. Klingberg E, Bilberg A, Bjorkman S, et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther* 2019;21:17.

# Ankilozan spondilit ve psöriyatik artritte sekukinumab deneyimi: Tek merkezden 44 hastanın analizi

Real life data of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: Analysis of 44 patients in a single center

• Murat Bektaş<sup>1</sup>, • Çiğdem Çetin<sup>1</sup>, • Çağrı Burak Uğurlu<sup>2</sup>, • Fatih Kemik<sup>2</sup>, • Ahmet Can Çiftçi<sup>2</sup>,  
• Yasemin Yalçinkaya<sup>1</sup>, • Bahar Artım Esen<sup>1</sup>, • Mahdume Lale Öçal<sup>1</sup>, • Ahmet Gül<sup>1</sup>, • Murat İnanç<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Sekukinumab IL-17A'ya bağlanan IgG1-kappa tam insan monoklonal antikorudur ve uzun dönem verileri bilinmektedir. Ülkemizde ise tedavi sonuçlarıyla ilgili gerçek yaşam verisi kısıtlıdır. Çalışmamızda ülkemizde görece yeni kullanıma giren sekukinumabın kliniğimizden takipli ankilozan spondilit (AS) ve psöriyatik artrit (PsA) hastalarındaki erken dönem sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Çalışmamıza Mayıs 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında sekukinumab tedavisi başlanan AS ve PsA tanılı polikliniğimizden izlenen 44 hasta dahil edilmiş olup verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın ortalama yaşı 44,9 olup çoğunluğu erkekti (%61,4). Otuz üç AS (%75) ve 11 (%25) PsA hastasında sekukinumab tedavisine başlandı. Sekukinumab tedavi süresi AS'de ortalama 9,1±5,3 ay, PsA'da ise ortalama 7,0±4,0 aydır. Sekukinumab devam oranı AS'de %75,7 (n=25) olurken PsA'da %63,6 (n=7) olarak gerçekleşmiştir. Sekukinumab tedavisi altında ciddi enfeksiyon veya malignite gelişimine takip süresince rastlanmamıştır.

**Sonuç:** Sekukinumab AS ve PsA'da anti-TNF kullanmamış ya da yanıtızlık ve/veya intolerans nedeniyle kullanamayan seçilmiş hastalarda etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Sekukinumab, anti-IL17A monoklonal antikor, anti-TNF, ankilozan spondilit, psöriyatik artrit

## Abstract

**Objective:** Secukinumab is a fully human monoclonal antibody to IgG1-kappa that binds to IL-17A and its long-term data are well known. However, real-life data on treatment outcomes are limited in our country. In our study, we aimed to evaluate the early results of secukinumab, which is relatively newly used in our country, in patients with ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA), who were followed up in our clinic.

**Methods:** Forty-four patients were included in the study with the diagnosis of AS and PsA. Secukinumab treatment was started between May 2018 and October 2019, and their data were analyzed retrospectively.

**Results:** The mean age of patients was 44.9 years and most of them were male (61.4%). Secukinumab treatment was initiated in 33 AS (75%) and 11 (25%) PsA patients. The mean duration of secukinumab treatment was 9.1±5.3 months in AS and 7.0±4.0 months in PsA. The continuation rate of secukinumab was 75.7% (n=25) in AS and 63.6% (n=7) in PsA. No severe infection or malignancy development was observed during secukinumab treatment in the follow-up period.

**Conclusion:** Secukinumab appears to be a safe and effective treatment option in selected patients with treatment naive to anti-TNFs or in patients with AS and PsA who could not use it due to unresponsiveness and/or intolerance.

**Keywords:** Secukinumab, anti-IL17A monoclonal antibody, anti-TNF, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis

## Giriş

Spondiloartritler aksiyel tutulum, periferik artrit, entezit, daktilit yanı sıra psöriyazis, üveit ve enflamatuvar barsak hastalığı (İBH) gibi ekstrartiküler tutulumlarla karakterize

bir kronik enflamatuvar hastalık grubudur.<sup>[1]</sup> Psöriyatik artrit (PsA), psoriasisle ilişkili kronik enflamatuvar bir hastalıktır.

<sup>[2]</sup> Konvansiyonel tedavilere yanıtız ankilozan spondilit (AS) ve PsA hastalarında güncel tedavinin ana omurgasını anti-

## İletişim / Correspondence:

Dr. Murat Bektaş, İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 444 20 00 E-posta: bektas.murat1988@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1788-3837

Geliş Tarihi / Received: 07.09.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 11.11.2021

**Atıf / Cite this article as:** Bektaş M, Çetin C, Uğurlu ÇB, Kemik F, Çiftçi AC, Yalçinkaya Y, Artım Esen B, Öçal ML, Gül A, İnanç M. Real life data of secukinumab in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: Analysis of 44 patients in a single center.

Ulus Romatol Derg 2021;13(3):116-120

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

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



tümör nekroz faktörleri (TNF) oluştursa da<sup>[3,4]</sup> bu ilaçlara yanıtızsızlık ve/veya intolerans durumunda tedavi seçenekleri sınırlıdır. Son yıllarda kullanıma sunulan interlökin (IL)-17 inhibitörleri, farklı bir yolak üzerinden etki ederek bu hastalıklarda biyolojik tedavi seçenekleri arasında önemli bir yer tutmaya başlamıştır.<sup>[5,6]</sup> Sekukinumab IL-17A'ya bağlanan IgG1-kappa tam insan monoklonal antikorudur ve yurt dışında uzun dönem verilerinin yayınlanmış olmasına karşın ülkemizde tedavi sonuçlarıyla ilgili gerçek yaşam verisi kısıtlıdır.<sup>[7,8]</sup>

Çalışmamızda ülkemizde görece yeni kullanıma giren sekukinumabın kliniğimizden takipli AS ve PsA hastalarındaki erken dönem sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Mayıs 2018-Ekim 2019 tarihleri arasında sekukinumab tedavisi başlanan ve AS ve PsA tanılılarıyla polikliniğimizden izlenen 44 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. AS hastaları Modifiye New York kriterlerini, PsA hastaları ise CASPAR sınıflama kriterlerini karşılamaktadır. AS hastalarında sekukinumaba ilk beş hafta standart doz yüklemeyi takiben 150 mg/ay devam edilirken; PsA hastalarında yükleme dozundan sonra 150 mg/ay'a kısmi yanıt olan hastalarda doz 300 mg/ay'a çıkmıştır. Primer yanıtızsızlık biyolojik ajanın ilk 3 ay içinde etkisizlik nedeniyle kesilmesi, sekonder yanıtızsızlık ise en az 6 ay devam edilen biyolojik ilaçta sonradan oluşan etki kaybı olarak tanımlanmıştır. Ciddi enfeksiyon, hastaneye yatış ve/veya parenteral antibiyotik ihtiyacı, sepsis ve/veya yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimi olan enfeksiyon olarak tanımlanmıştır.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdaki tanımlayıcı istatistikler kesikli ve sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (ki-kare, Fisher). Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student's t-test, normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. P<0,05 değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak tanımlanmıştır. Çalışmamız için yerel etik kurul onayı alınmıştır (İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Etik Araştırmalar Kurulu - tarih/sayı: 2019/283).

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 44 hastanın ortalama yaşı 44,9±13,7 olup çoğunluğu erkekti (n=27; %61,4). AS hastalarının çoğunluğu erkek iken (%69,7) PsA hastalarında kadınlar (%63,6) çoğunlukta idi [p=0,049, risk oranı (RO): 3,9]. 33 (%75) AS ve 11 (%25) PsA hastasında sekukinumab tedavisine başlandı. Hastaların ortalama takip süresi 81,6±62,5 (6-216) aydı. Sekukinumab başlanan AS hastaların %57,6'sı aksiyal+periferik, %30,3'ü aksiyal, %12,1'i periferik tutulumlu idi. Tedavi öncesi hastaların %52,6'sında sakroiliit varken sırasıyla %41,4'ünde entezit, %13,6'sında üveit, %9,9'unda daktilit bulunmaktaydı. Daktilit oranı PsA'da fazla iken (p=0,037; RO: 7) sakroiliit AS'de daha sıklıkla (p=0,006; RO: 14,6). Entezit sıklığında gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamaktaydı (p=0,22) (Tablo 1). En sık kullanılan konvansiyonel sentetik hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaç metotreksat olurken (%47,7) hastaların çoğunluğu düşük doz steroid almaktaydı (%65,9) (Tablo 2). Hastaların bazal eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) ortalama değerleri

**Tablo 1.** Sekukinumab başlanan hastaların klinik özellikleri

Klinik değişkenler	AS (n=33)	PsA (n=11)	p-değeri (%95 GA)	Toplam (n=44)
Yaş (yıl) (ort ± SS) (Min-Maks)	47,1±13,8 (22-81)	38,4±11,2 (21-52)	0,046 (0,16-17,4)	44,9±13,7 (21-81)
Tanı yaşı (yıl) (ort ± SS) (Min-Maks)	31,3±10,9 (18-51)	25,1±8 (13-37)	0,1	29,9±10,5 (13-51)
Cinsiyet (n,%)				
Kadın	10 (30,3)	7 (63,6)	0,049 (RO:3,9)	17 (38,6)
Erkek	23 (69,7)	4 (36,4)		27 (61,4)
Takip süresi (ay) (ort ± SS) (Min-Maks)	74,6±58,4 (6-216)	97,3±73 (12-186)	0,4	81,6±62,5 (6-216)
Üveit (n,%)	6 (18,2)	0	0,13	6 (13,6)
Daktilit (n,%)	1 (3)	6 (54,5)	0,037 (RO:7)	7 (15,9)
Entezit (n,%)	11 (33)	2 (18,2)	0,22	13 (29,6)
İBH varlığı (n,%)	2 (6,1)	0	0,22	2 (4,5)
Sakroiliit (n,%)	30 (90,1)	3 (27,3)	0,006 (RO:14,6)	33 (75)

AS: Ankilozan spondilit, GA: Güven aralığı, İBH: Enflamatuvar barsak hastalığı, Maks: Maksimum, Min: Minimum, ort: Ortalama, PsA: Psöriyatik artrit, RO: Risk oranı, SS: Standart sapma

**Tablo 2.** Sekukinumab tedavisiyle birlikte kullanılan ilaçlar

İlaçlar	AS (n=33)	PsA (n=11)	p-değeri	Toplam (n=44)
Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar	29 (87,9)	8 (72,7)	0,35	37 (84,1)
Metotreksat	14 (42,4)	7 (63,6)	0,22	21 (47,7)
Leflunomid	3 (9)	4 (36,4)	0,02 (RO:5,3)	7 (15,9)
Sülfasalazin	18 (54,5)	-		
Steroid	22 (66,7)	7 (63,6)	0,8	29 (65,9)

AS: Ankilozan spondilit, PsA: Psöriyatik artrit, RO: Risk oranı

sırasıyla 44,4±30,7 ve 26,2±26,4 olurken tedavi sonrası sırasıyla 29,4±23,8 ve 16,4±16 olarak bulundu. ESH'de [p=0,02; %95 güven aralığı (GA): 2,0-20,4] tedavi ile anlamlı düşüş gözlenirken CRP değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,22) (Tablo 3).

Sekukinumab başlanan hastaların ortalama kullanım süresi 8,6±5 (3-22) ay olurken, çoğunluğunu daha önce anti-TNF kullanmış olan hastalar (n=35; %79,5) oluşturmaktaydı. TNF inhibitörü deneyimi AS'de %75,8 (n=25) iken PsA'da %91 (n=10) idi. Sekukinumab başlanan hastalar ortalama olarak 2'den fazla farklı anti-TNF kullanmışlardı. Anti-TNF'den sekukinumaba en sık sekonder yanıtızsızlık nedeniyle geçiş yapılmıştı (n=28; %80). On (%28,6) hastada primer yanıtızsızlık, iki (%4,5) hastada ise ciddi enfeksiyon gelişimi nedeniyle anti-TNF tedavi sonlandırılmıştı. Anti-TNF altında bir hastada tüberküloz, iki hastada da malignite gelişimi sonrası sekukinumaba geçilmiştir.

Sekukinumab devam oranı AS'de %75,7 (n=25) iken PsA'da %63,6 (n=7) olarak gerçekleşmiştir. Biyolojik tedavi deneyimi olan hastalarda ise sekukinumab devam oranı sırasıyla AS'de %76 (n=19) ve PsA'da %60 (n=6) olup her iki grupta da tedavi naif hastalarla benzerdi (sırasıyla p=0,6 ve p=0,34). Sekukinumab öncesi TNF inhibitörü deneyim sayılarına göre devam oranları farklılık göstermedi (Tablo 3). Sekukinumab tedavisi bir AS hastasında lökositoklastik deri vaskülit, bir hastada İBH gelişimi, 6 hastada ise yanıtızsızlık nedeniyle sonlandırılmıştır. PsA hastalarında ise 4 hastada yanıtızsızlık nedeniyle tedaviye devam edilmemiştir. Sekukinumab yanıtızsız AS hastalarının beşi (%71,5); PsA hastalarının ise ikisi (%50) daha önce anti-TNF deneyimli hastalardı. Sekukinumab devam oranı cinsiyetler arasında, AS ile PsA hastaları arasında, üveit (p=0,45), daktilit (p=0,5), entezit (p=0,3), aksiyal tutulum varlığına göre her iki grupta da anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3).

Sekukinumab tedavisi altında ciddi enfeksiyon, yeni üveit atağı gözlenmezken malignite gelişimine takip süresince rastlanmamıştır. Tedavi öncesi İBH öyküsü olan iki hastada sekukinumab sonrası alevlenme gözlenmezken, malignite öyküsü olan iki hastada da malignitede nüks gözlenmedi.

## Tartışma

Çalışmamız uzun hastalık süresine sahip konvansiyonel ve/veya biyolojik tedavilere yanıtızsız AS ve PsA hastalarından oluşmaktaydı. Hastaların önemli bir kısmında eklem dışı belirtiler bulunurken entezit sıklığı literatüre göre daha düşük, daktilit sıklığı ise literatürle benzerdi.<sup>[9-11]</sup> Bununla birlikte, sakroiliit AS hastalarında, daktilit ise beklenildiği gibi PsA hastalarında daha sık idi. PsA'da daktilit varlığının standart tedavilere düşük yanıt ile ilişkisi iyi bilinmekte olup

hastalarımızdaki yüksek daktilit sıklığı yüksek oranda anti-TNF yanıtızsızlığı ile ilişkili olabilir.<sup>[12]</sup> Çalışmamızda her iki grupta da hastalık paterneleri (aksiyal ve periferik) arasında tedavi devamı açısından fark gözlenmemiş olup bu bulgular diğer gerçek yaşam verileriyle de uyumludur.<sup>[13]</sup>

Çalışmamızdaki sekukinumab devam oranı EuroSpA kayıt kütüğünde iki ve üzeri biyolojik deneyimli PsA hastalarındaki bir yıllık sekukinumab devam oranı ile benzerdir.<sup>[14]</sup> Sekukinumab başlanan hastaların yüksek oranda biyolojik deneyimli olması sekukinumabın görece yeni bir tedavi seçeneği olması nedeniyle öncelikle anti-TNF dirençli ve/veya intoleransı olan hasta grubundaki kullanımına bağlandı. Buna rağmen bu hasta popülasyonunda sekukinumab devam oranının yüksek oluşu literatürde sekukinumabın anti-TNF naif ve dirençli hasta grubunda benzer etkinlikte olması ile uyumlu bulundu.<sup>[15,16]</sup> Bununla birlikte Micheroli ve ark.'nın<sup>[13]</sup> TNF inhibitörü deneyimli aksiyal spondiloartrit hastalarını içeren gerçek yaşam verilerinde TNF inhibitörü ile sekukinumab devam oranları, BASDAI ve ASDAS yanıtları benzer bulunmuştur. Öte yandan büyük çoğunluğu TNF inhibitörü deneyimli spondiloartrit hastalarından oluşan başka bir gerçek yaşam verisinde sekukinumab tedavisinde kalım bir ve ikinci basamakta adalimumab ile benzer oranda iken bizim çalışmamızdan farklı olarak üçüncü basamak ve sonrasında adalimumabdan daha az oranda bulunmuştur.<sup>[17]</sup> Çalışmamızda sekukinumab ile biyolojik deneyimli veya naif hastalar arasında devam oranları açısından fark gözlenmezken kontrol grubu olmayışı ve subgruplardaki hasta sayısının az olmasından ötürü ileri yorumda bulunmak güçtür. Bu konuda daha fazla sayıda hastayı içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Randomize kontrollü çalışmalarda sekukinumabın uzun dönemde etkinliğinin devam ettiği ve yeni bir güvenilirlik sinyalinin olmadığı gösterilmiştir.<sup>[16,18,19]</sup> Çalışmamızda sekukinumab ile ciddi enfeksiyon, yeni malignite ve tüberküloz gelişimine rastlanmaması literatürle uyumlu olmasına karşın<sup>[19,20]</sup> takip süresi kısadır. Sekukinumab tedavisi altında yeni İBH gelişimini bildiren olgu sunumları olmasına rağmen<sup>[21,22]</sup> 21 klinik çalışmanın metaanalizinde sekukinumab tedavisi altında yeni İBH gelişiminin çok düşük sıklıkta olduğu gösterilmiştir.<sup>[23]</sup> İBH öyküsü olan hastalarda sekukinumab tedavi sonuçları verisi kısıtlı olmakla birlikte çalışmamızda yer alan iki hastada takip süresince İBH alevlenmesi gözlenmemiştir. Sekukinumab non-enfeksiyöz üveit tedavisinde etkisiz bulunmasına rağmen<sup>[24]</sup> randomize kontrollü çalışmaların analizinde sekukinumab ile üveit sıklığında artış görülmemiştir.<sup>[21]</sup> Üveit öyküsü olan 6 AS hastasında üveit nüksünün gözlenmemesi bu çalışmadaki bulgular ile uyumludur. Sekukinumabın özel

**Tablo 3.** Sekukinumab kullanan hastaların tedavi cevapları

Klinik değişkenler	AS (n=33)	PsA (n=11)	p-değeri	Toplam (n=44)
Sekukinumab süresi (ay) (ort ± SS)	9,1±5,3	7±4	0,25	8,6±5
Tedavi öncesi anti-TNF deneyimi (n, %)	25 (75,8)	10/11 (91)	0,07	
Tedavi öncesi anti-TNF deneyimi (ort ± SS) (Min-Maks)	2,1±1,7 (0-5)	2,9±1,8 (0-5)	0,25	2,35±1,7 (0-5)
Devam oranı, n (%)	25 (75,8)	7 (63,6)	0,7	32 (72,7)
Aksiyal	4/7 (57)	-	-	
Periferik	2/3 (66,7)	5/8 (62,5)	0,9	
Aksiyal+periferik	13/19 (68)	2/3 (66,7)	0,9	
Devam oranı, n (%)				
Biyolojik naif	6/8 (75)	1/1 (100)	0,6	
Biyolojik deneyimli	19/25 (76)	6/10 (60)	0,34	
Bir anti-TNF deneyimli	2/3 (66,5)	2/3 (66,5)	0,9	
İki anti-TNF deneyimli	8/10 (80)	2/3 (66,5)	0,9	
≥3 anti-TNF deneyimli	9/12 (75)	2/4 (50)	0,35	
Sonlandırılma nedeni, n (%)				
Yanıtızlık	6 (18,2)	4 (36,4)	0,3	10 (22,7)
Yan etki	2 (6)	0	0,6	2 (4,5)
ESH (mm/saat) (ort ± SS)				
Tedavi öncesi	43,8±30,8	46,4±31,9	0,84	44,4±30,7
Tedavi sonrası	30,8±24,5	25±22,4		29,4±23,8
CRP (mg/L) (ort±SS)				
Tedavi öncesi	27,9±26,8	21,3±25	0,5	26,2±26,4
Tedavi sonrası	17,6±17,2	11,9±9,6		16,4±16

AS: Ankilozan spondilit, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, Min: Minimum, Maks: Maksimum, ort: Ortalama, PsA: Psöriyatik artrit, SS: Standart sapma, TNF: Tümör nekroz faktör

hasta gruplarındaki güvenilirlik profilini değerlendirmek için uzun takip süreli, geniş hasta sayısından oluşan çalışmalara ihtiyaç vardır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma ülkemizde AS ve PsA hastalarında sekukinumabın etkinlik ve güvenilirliğini inceleyen öncü gerçek yaşam verilerinden birisidir. Retrospektif tasarım, kontrol grubunun olmayışı, hasta sayısının görece az ve takip süresinin kısa oluşu ana kısıtlılıklarıdır. Öte yandan biyolojik tedavi devam kararlarında hastalık aktivite ölçütlerinin yer almaması diğer bir kısıtlılıktır. Çalışmanın yüksek oranda komorbidite ve tedavi yanıtızlığına sahip hasta popülasyonunu içermesi sekukinumabın bu hasta grubunda etkinlik ve güvenilirliğini yansıtmaması bakımından önemlidir.

### Sonuç

Sekukinumab AS ve PsA'da anti-TNF kullanmamış ya da yanıtızlık ve/veya intolerans nedeniyle kullanamayan seçilmiş hastalarda etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak görünmektedir. Takip süresi kısa olmakla birlikte bu hasta grubunda sekukinumabın etkinlik ve güvenilirliği kabul edilebilir düzeydedir. Farklı bir yolak üzerinden etki

etmesi nedeniyle bir veya daha fazla anti-TNF'ye yanıtızlık ve/veya malignite nedeniyle uygun olmayan spondiloartrit hastalarında başka bir TNF inhibitörüne geçmek yerine anti-IL 17 tedavisi ön planda düşünülebilir. Sekukinumab yanıtızlık hastaların çoğunluğunun anti-TNF kullanmış olması tedavi yanıtının biyolojik kullanmamış hastalarda daha iyi olabileceğini düşündürmüştür.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız için yerel etik kurul onayı alınmıştır (İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Etik Araştırmalar Kurulu - tarih/sayı: 2019/283).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

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

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.B., Ç.Ç., Y.Y., B.A.E., M.L.Ö., A.G., M.İ., Konsept: M.B., M.İ., Dizayn: M.B., Ç.Ç., M.L.Ö., A.G., M.İ., Veri Toplama veya İşleme: M.B., Ç.Ç., Ç.B.U., F.K., A.C.Ç., Analiz veya Yorumlama: M.B., Ç.Ç., Ç.B.U., F.K., A.C.Ç., Y.Y., B.A.E., M.L.Ö., A.G.,

M.İ., Literatür Arama: Ç.B.U., F.K., A.C.Ç., Yazan: M.B., M.İ.

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

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

1. Sieper J, Poddubny D. Axial spondyloarthritis. *Lancet* 2017;390:73-84.
2. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002;62:2447-57.
3. Glintborg B, Ostergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2011;63:382-90.
4. Dubash S, McGonagle D, Marzo-Ortega H. New advances in the understanding and treatment of axial spondyloarthritis: from chance to choice. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:77-87.
5. Torgutalp M, Poddubny D. Emerging treatment options for spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:472-84.
6. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Current opinion in rheumatology* 2016;28:359-67.
7. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1070-7.
8. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB, et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther* 2019;21:111.
9. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis* 2005;64:188-90.
10. Gladman DD, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ. Do patients with psoriatic arthritis who present early fare better than those presenting later in the disease? *Ann Rheum Dis* 2011;70:2152-4.
11. Mease PJ, Karki C, Palmer JB, et al. Clinical Characteristics, Disease Activity, and Patient-Reported Outcomes in Psoriatic Arthritis Patients With Dactylitis or Enthesitis: Results From the Corrona Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1692-9.
12. Gladman DD, Ziouzina O, Thavaneswaran A, Chandran V. Dactylitis in psoriatic arthritis: prevalence and response to therapy in the biologic era. *J Rheumatol* 2013;40:1357-9.
13. Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1203-9.
14. Michelsen B, Lindström U, Codreanu C, et al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. *RMD open* 2020;6.
15. Blair HA, Dhillon S. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs* 2016;76:1023-30.
16. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:571-92.
17. Glintborg B, Lindstrom U, Di Giuseppe D, et al. One-year treatment outcomes of secukinumab versus tumor necrosis factor inhibitors in Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020.
18. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:50-5.
19. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:859-68.
20. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis with high retention rate: 3-year results from the phase III trial, MEASURE 2. *RMD open* 2017;3:e000592.
21. Deodhar AA, Miceli-Richard C, Baraliakos X, et al. Incidence of Uveitis in Secukinumab-treated Patients With Ankylosing Spondylitis: Pooled Data Analysis From Three Phase 3 Studies. *ACR open rheumatology* 2020;2:294-9.
22. Wang J, Bhatia A, Krugliak Cleveland N, et al. Rapid Onset of Inflammatory Bowel Disease after Receiving Secukinumab Infusion. *ACG case reports journal* 2018;5:e56.
23. Schreiber S, Colombel JF, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78:473-9.
24. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2013;120:777-87.



# Psöriyazisten psöriatik artrite geçiş öngörülebilir mi?

Can we predict transition from psoriasis to psoriatic arthritis?

Emre Bilgin, Umut Kalyoncu

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

## Öz

Psöriasis hastalarının hayatları boyunca %20'sinde PsA gelişmektedir. Hangi psöriasis hastasında psöriyatik artrit (PsA) gelişeceğini bilmek dermatoloji doktorlarının uygun hastayı romatoloji bölümüne yönlendirmesi açısından oldukça değerlidir. Psöriasis hastalarında PsA geçişini öngörebilecek bazı risk faktörleri vardır. Dermatolojik açıdan psöriasis ciddiyesi (yüksek PASI skorları), saçlı deri, intergluteal/perianal bölgenin tutulması, tırnak distrofileri en belirgin risk faktörlerini oluşturmaktadır. Bunların yanı sıra psöriasis lezyonlarının daha erken yaşta başlaması ve  $\geq 3$  bölgede psöriasis lezyonlarının olması da daha düşük düzeyde diğer risk faktörleridir. Hasta ile ilişkili risk faktörleri arasında belirgin olanlar şunlardır; takip sırasında üveit geçirilmesi, vücut kitle indeksinin yüksekliği (ne kadar artarsa risk de o kadar yükselmektedir), ağır yük kaldıran işte çalışma, özellikle kemik ve eklemleri ilgilendiren travma öyküsünün bulunması ve retinoid kullanımı, antibiyotik kullanımı gerektiren enfeksiyon geçirilmesi, periodontitis, kadın cinsiyet, Koebner fenomeninin bulunması ve ürik asit yüksekliğidir. Sigara ile ilgili veriler çelişkilidir, ancak *HLA C\*06* geni taşıyan psöriasis hastalarında sigara koruyucu gibi durmaktadır. Psöriasis hastalarının yaklaşık %30'unda özgün olmayan kas-iskelet şikayetleri bulunmaktadır ve bu hastalarda gelecekte PsA gelişme riski daha yüksektir, bu hastaların daha yakın takip edilmesi önerilmektedir. En az bir eklemde ağrısı olan ve el manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sinovit/osteit bulunan hastalarda gelecekte PsA gelişme riskinde de artış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular psöriasis PsA geçişinde görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi ve MRG'nin kullanılabilmesini düşündürmekle birlikte bu verilerin başka çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Psöriasis PsA geçişini öngörmede kullanılacak bio-belirteçler üzerinde çalışılmaktadır, CXCL-10 en fazla üzerinde durulan sitokindir. Son olarak psöriasis ve PsA geçişinin engellenebilirliği ile ilgili randomize kontrollü bir çalışma yürütülmektedir (PAMPA study). Bu çalışmanın sonuçlarının konu ile ilgili önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, psöriatik artrit, izlem

## Abstract

Psoriatic arthritis occurs in approximately 20% of psoriasis patients during the lifetime. Knowing which psoriasis patient proceeds to psoriatic arthritis is important for dermatologists to refer patients to rheumatologists. Some clusters of the risk factor may predict this risk. High PASI scores, involvement of scalp, intergluteal/perianal region and nail are the most important risk factors. Besides, early onset psoriasis and involvement of over 3 regions are other less strong predictors. Marked personal risk factors are uveitis, high body mass index (BMI) (higher the BMI, higher the risk), heavy-lifting works, history of bone and joint trauma, infections requiring antibiotics, periodontitis, female gender, high serum uric acid and presence of Koebner phenomenon. Data regarding smoking are controversial, but smoking seems a protective factor for psoriasis patients with *HLA C\*06* gene. About 30% of psoriasis patients have non-specific musculoskeletal complaints and these patients are under a higher risk of psoriatic arthritis and should be followed closely. Psoriasis patients with arthralgia in at least one joint and with synovitis/osteitis in magnetic resonance imaging (MRI) were found more likely to develop psoriatic arthritis (PsA). Ultrasonography and MRI seem beneficial to catch PsA patients earlier, but more data are needed to validate these modalities. There are studies on biomarkers, which can enable us to know which psoriasis patient will proceed to PsA, CXCL-20 is the most studied molecule. Lastly, there is an ongoing randomized controlled trial about restrainability of transition from psoriasis to psoriatic arthritis (PAMPA study). This study will provide important information about this issue.

**Keywords:** Psoriasis, psoriatic arthritis, follow-up

## Giriş

Deri ve eklem şikayetlerinin başlangıç zamanları arasındaki ilişki her zaman merak konusu olmuştur. Genel kabul edilen görüşe göre hastaların önemli bir kısmında

(%75-85) ilk başta deri lezyonları ortaya çıkmakta, daha sonra eklem lezyonları eklenmektedir. %15-20'lik bir grupta deri ve eklem bulguları aynı yıl içerisinde görülürken, %10 hastada önce eklem bulguları görülmekte daha sonra

## İletişim / Correspondence:

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

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

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 06.02.2020

**Atıf / Cite this article as:** Bilgin E, Kalyoncu U. Can we predict transition from psoriasis to psoriatic arthritis?

Ulus Romatol Derg 2021;13(3):121-128

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

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

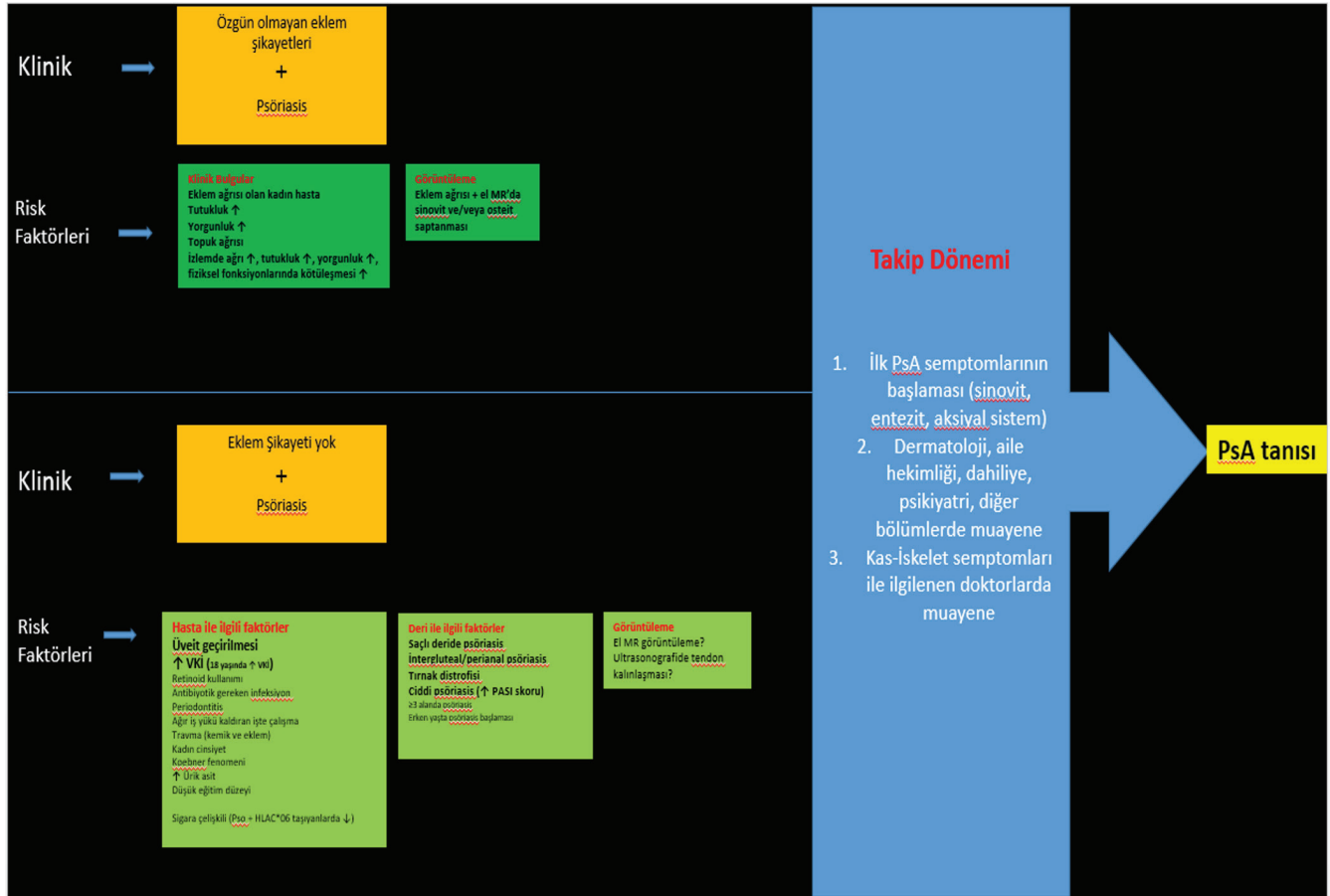


deri bulguları ortaya çıkmaktadır.<sup>[1]</sup> Kas iskelet sistemi ile uğraşan doktorların bakış açısına göre bazı lezyonlar, hastada psöriyazis olmasa dahi psöriyatik artriti (PsA) düşündürmektedir. Örneğin; daktilit, distal interfalangeal eklem tutulumu, radyografide görülen periostit reaksiyonları klinisyeni PsA lehine düşündürmektedir. Her durumda hastaların önemli bir kısmında deri lezyonları ilk etapta ortaya çıkmaktadır (Şekil 1). Asıl soru şudur: Psöriyazisi olan bir hastada takip sırasında PsA gelişeceği öngörülebilir mi? Bu derlemede bu konu ile ilgili literatür üzerinde durulacak ve özellikle dikkat edilmesi gereken hastaların özelliklerinin belirlenmesine çalışılacaktır.

### i-) Psöriyazisten psöriyatik artrite geçişi bilmek önemli midir?

Psöriyazis hastalarının yaşamları boyunca ne kadarında PsA geliştiği birçok çalışmada incelenmiştir. Yakın dönemde yayınlanmış bir meta-analizde; 266 çalışmada yaklaşık 976 bin psöriyazis hastasının verisi derlenmiştir, Türkiye’den de 15 çalışma bu analize dahil edilmiştir. Bu geniş meta-analiz sonuçlarına göre, psöriyazis hastalarının %19,7’sinde PsA gelişmektedir.<sup>[2]</sup> Ülkemizde bu oran %13,5 (%7,8-20,6) olarak saptanmıştır.<sup>[3]</sup>

Önemli sorulardan birisi şudur; psöriyazisi olup PsA gelişen hastalar kas-iskelet semptomları ile ilgilenen bir doktora ulaşabilmekte midir? Almanya’da 48 dermatoloji merkezini içeren bir çalışmada, Reich ve ark.<sup>[4]</sup> 1511 psöriyazis hastasını kesitsel olarak değerlendirmişlerdir. Psöriyazisi olan hastalar, eklem tutulumundan şüphelenildiğinde romatoloji doktoruna yönlendirilmişlerdir. Romatoloji doktoru tarafından Moll ve Wright kriterlerine göre PsA tanısı konulmuştur. Eklem tutulumu şüphesi hastaların %41’inde varken, tüm hastaların %3’ü daha önceden PsA tanısı almıştır. Detaylı inceleme sonrasında 266 (%17,6) hastaya yeni PsA tanısı konulmuştur. Sonuçta dermatoloji polikliniklerinde takip edilen psöriyazis hastalarının yaklaşık %20’sinde PsA saptanmıştır ve hastaların sadece %15’i durumundan haberdardır.<sup>[4]</sup> Bu sonuçlar dermatoloji-romatoloji bölümleri arasında aşılması gereken büyük sınırların olduğunu bizlere göstermektedir. Bu sonuçları görünce aklımıza şöyle bir soru gelebilir. Bu kliniklerde takip edilen PsA hastalarında eklem şikayetleri çok siliik olduğu için mi dermatoloji doktoru tarafından fark edilmemiştir? Bu sorunun cevabı kesinlikle hayırdır. Sonradan tanı konulan hastalarda ortalama hassas eklem sayısı 9, şiş eklem sayısı 4’tür, %58’inde poliartrit bulunmaktadır, %24’ünde daktilit vardır, daha da kötüsü %5’inde artrit mutilans



Şekil 1. Psöriyazisten psöriyatik artrite geçiş sürecinde önemli gösterilen faktörlerin özeti

gelişmiştir.<sup>[4]</sup> Tüm bu sonuçlar dermatoloji-romatoloji arasındaki iletişim eksikliğini göstermektedir. Benzer sonuçlar Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü ile Hacettepe Üniversitesi Romatoloji Bölümü'nün ortaklaşa yürüttüğü çalışmada da karşımıza çıkmıştır. İki yüz yirmi üç plak psöriyazisi olan hasta basit 5 sorudan oluşan bir sorgulama ile dermatoloji bölümünce değerlendirilmiş, pozitiflik saptanan hastalar romatoloji bölümüne yönlendirilmiştir. Bu kesitsel çalışmada da dermatoloji polikliniğinde takip edilen hastaların yaklaşık %20'sinde daha önce tanı konulmamış PsA olduğu görülmüştür.<sup>[5]</sup>

## ii-) Hangi psöriyazis hastasında PsA gelişebilir?

Doktorluk pratiğinde “kırmızı bayrakların=red flag” bilinmesi her zaman değerli olmuştur. Hangi psöriyazis hastasında PsA gelişeceğini bilmek özellikle dermatoloji uzmanlarına büyük kolaylık sağlayacaktır. Aslında bir psöriazis hastasında PsA gelişmesini öngörebilecek iki temel faktör bulunmaktadır. Bunlardan birincisi “psöriyazis”, ikincisi ise “hasta” ile ilgili faktörlerle ilişkilidir. Psöriyazis ve PsA geçişi konusunda akılda tutulması gereken bir konu vardır. Zamanlamayı belirlemede PsA ile ilgili ilk semptomların başlaması mı, yoksa romatoloji doktoru tarafından ilk tanı konulduğu zaman mı dikkate alınmalıdır? Bu soruyu biraz daha açmakta fayda vardır. Eğer bir PsA hastasında “eklem şişliği” ilk semptom olarak kabul edilir ise durum göreceli olarak kolaydır. Nitekim eklem şişliğini hastanın doğru olarak hatırlaması kolay olabilir. Öte yandan aksiyel veya entezal tutulumu hastanın net olarak belirlemesi her zaman mümkün değildir. Bir örnek vermek gerekirse, hasta 3 yıl önce topuk ağrısı olduğunu söylediğinde, bunun entezitten mi yoksa mekanik bir nedenden mi kaynaklandığını belirlemek oldukça güçtür. Bu nedenle burada PsA zamanlamasından bahsederken “Romatoloji Doktoru” tarafından PsA tanısı konulduğu tarih esas alınacaktır.

## a-) Psöriyazis ve PsA geçişinde deri ile ilgili faktörler

Bu konudaki en kapsamlı çalışmalardan birisi ABD’de yapılmış popülasyon temelli bir araştırmadır. 1970-1999 yılları arasında psöriyazis nedeniyle takip edilen 1633 hastanın verisi “prospektif” olarak değerlendirilmiştir. PsA tanısı ilk tanı anında var olan 40 hasta çalışmadan dışlanmıştır. Bin beş yüz doksan üç hasta yaklaşık 20 bin hasta yılı süresince takip edilmiş ve PsA geliştiren hastaların özellikleri belirlenmiştir. Takip süresince 57 hastada yeni PsA gelişmiştir. Bu çalışmada psöriyazis tipi ile PsA gelişmesi arasında bir ilişki kurulamamıştır. Saçlı deride psöriazis [risk oranı (RO) 3,75 (2,09-6,71)], intergluteal/perianal psöriyazis [RO 1,95 (1,07-3,56)] ve tırnak distrofisinin [RO 2,24 (1,26-3,98)] en önemli prediktör faktörler olduğu gösterilmiştir.

Çok değişkenli analizde yer almamakla birlikte, 3 ve daha fazla alanda psöriyazis lezyonu olması da PsA için bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu çalışma psöriyazisten PsA’ya geçiş ile ilgili en uzun süreli ve kapsamlı çalışmaların başında gelmektedir.<sup>[6]</sup>

PsA hakkında klinik ve epidemiyolojik çalışmaların çok önemli bir kısmı Toronto psöriyazis-PsA kohortundan elde edilmektedir. Toronto kohortunda 2006-2014 yılları arasında psöriyazis nedeniyle takip edilmekte olan 558 hasta değerlendirilmiş ve 464 hasta analiz edilmiştir. Sekiz yıllık takibin sonunda 60 hastada yeni PsA gelişmiştir (51 kesin, 9 şüpheli). Bu çalışmada iki farklı analiz yapılmıştır; başlangıçtaki ve takip süreci içerisindeki prediktörler ayrı ayrı belirlenmiştir. Buna göre başlangıçta PASI skorunun (>20’ye karşı <10) yüksek olmasının gelecekte gelişecek PsA’ya öngörebildiği saptanmıştır [RO 5,39 (1,64-17,7)]. Hastaları süreç içerisinde değerlendirdiklerinde tırnaklarda pitting olması da PsA gelişmesi için risk faktörüdür, [RO 2,51 (1,37-4,49)].<sup>[7]</sup>

Bu konu ile ilgili bir sistematik literatür taraması yakın dönemde yayınlanmıştır. Yeni bir risk faktörü tespit edilmemiştir. Bu konuyu özetlemek gerekirse kırmızı bayraklarımız şunlardır; ciddi psöriyazis deri tutulumu olan, deride 3 ve daha fazla alanda tutulum gösteren, saçlı deri ve intergluteal/perianal bölgenin etkilendiği ve tırnak distrofisinin eşlik ettiği psöriazis hastalarında gelecekte PsA gelişmesi riskinde artış görülmektedir.

## b-) Psöriyazis-psöriatik artrit geçişinde hasta ile ilişkili faktörler

Psöriyazis ve PsA geçişinde hasta ile ilişkili faktörler şunlar olabilir; cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara, travmalar, geçirilmiş enfeksiyonlar, ilaçlar, ağrı, yorgunluk, tutukluk, ürik asit yüksekliği, genetik yapı.

Psöriyazis olan hastalarda PsA gelişimi açısından risk faktörlerini belirlemek amacıyla yeniden Toronto psöriyazis-PsA kohortuna dönmek uygun olacaktır. Dört yüz altmış dört psöriyazis hastasının 8 yıllık takibinde 57 hastada PsA gelişmişti. Psöriazis hastalarının başlangıç özellikleri değerlendirildiğinde, eğitim düzeyi yüksek olan hastalarda diğerlerine göre (üniversite eğitimine karşı lise eğitimini tamamlamayanlar) daha az PsA gelişmiştir [RO 0,22 (0,08-0,62)]. Psöriyazis hastalarının retinoid kullanıyor olmaları da bir diğer risk faktörüdür, [OR 3,42 (1,24-9,44)]. Takip sürecinde en iyi şekilde ortaya konulmuş risk faktörü ise herhangi bir zamanda üveit geçirilmiş olmasıdır, [RO 31,5 (5,06-195,8)].<sup>[7]</sup>

Psöriazis ve PsA geçişi ile ilgili en değerli çalışmalar prospektif takip çalışmaları olmaktadır. Ancak çok

ayrıntılı retrospektif sorgulamalardan da değerli sonuçlara ulaşılabilir. 2011 yılında Toronto’da PsA’yı tetikleyen faktörleri belirlemek amacıyla hastaların geçmiş 10 yılı ile ilgili çok ayrıntılı bir sorgulama yapılmıştır. Bu anket şu soruları içermektedir; fiziksel travma, kırık, trafik kazası geçirme, antibiyotik kullanılmasını gerektirecek enfeksiyon, enfeksiyöz diare, aşılama, duygusal stres, aile yakınlarının ölümü, boşanma, iş değiştirme, işsiz kalma, anksiyete-depresyon tedavisi alma, kadınlarda hormon destek tedavisi alma, ilk ve son menstrüasyon zamanı, fertilitate tedavisi, gebelik, meslek ile ilgili maruziyetler, sigara ve alkol maruziyeti. Bu sorgulama sonrasında ulaşılan sonuçlar şunlardır; ağır yük kaldıran işlerde çalışma [RO 2,92 (1,56-5,46)] ve antibiyotik tedavisi gerektiren enfeksiyonu [RO 1,72 (1,01-2,95)] olan hastalarda PsA daha sık gelişmektedir. Herhangi bir yaralanma da anlamlılık sınırında kalmıştır [OR 1,97 (0,99-3,96)]. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, tekrar eden mikrotravmaların PsA gelişimini kolaylaştırdığı şeklinde yorumlanmıştır. Enfeksiyonların başta reaktif artrit olmak üzere, birçok enflamatuvar romatizmal hastalığın tetikleyicisi olduğu bilinmektedir. Bu sorgulamada da antibiyotik gereksinimi olan enfeksiyon öyküsünün anlamlı düzeye ulaşması patogenetik mekanizmalar açısından da düşündürücü bir bulgudur. Bu çalışmada sigara içme ve PsA gelişimi arasında ters bir ilişki saptanmıştır [RO 0,47 (0,29-0,77)]. Sigara hakkında aşağıda ayrıca değerlendirme yapılacaktır.<sup>[8]</sup>

Yukarıdaki çalışmada saptanan ağır iş yükü kaldıran işlerde çalışma ve herhangi bir zedelenme ile ilgili veriler İngiltere’deki geniş bir veri tabanında (*The Health Improvement Network-THIN*) doğrulanmıştır. THIN veri tabanında psöriyazis ve PsA ile ilgili birçok bilgiye ulaşılmıştır. Bahsedilen çalışmada THIN veri tabanındaki 1995-2013 yılları arasında takip edilen hastaların medikal kayıtları incelenmiştir. Psöriyazisi olup travma öyküsü olan (yaklaşık 15 bin hasta) ve travma öyküsü olmayan (yaklaşık 55 bin hasta) hastalar eşleştirilmiştir. Dört yüz yirmi beş bin hasta yılı takip edilmiş ve PsA gelişimi açısından travmanın risk oluşturup oluşturmadığı analiz edilmiştir. Tüm travmalara bağlı PsA gelişim riski HR 1,32 (1,13-1,54) artmıştır, ayrıca eklem 1,50 (1,19-1,90) ve kemik 1,46 (1,04-2,04) travmaları sonrası PsA gelişim riskinde de artış görülmüştür.<sup>[9]</sup> İlginç bir şekilde benzer risk artışı RA hastalarında saptanmamıştır. Travma ve PsA arasındaki ilişki derin Koebner fenomeni ile açıklanmaktadır. Heinrich Koebner tarafından 1877 yılında ilk defa tanımlanan bu fenomen; psöriyazis hastasında etkilenmemiş alana yapılan bir travma sonrası psöriyazis gelişmesi olarak tanımlanmaktadır. Benzer durumun psöriyazis hastalarında tekrar eden mikrotravmalar

sonucunda derin dokularda, entezal alanlarda ve eklemde de artritik lezyonları tetikleyebileceği düşünülmektedir.

Kişi ile ilişkili faktörlerden birisi de vücut kitle indeksidir (VKİ). Bu konuda yapılmış bazı olgu kontrol ve popülasyon bazlı çalışmalar bulunmaktadır. Yukarıda bahsedilen İngiltere’deki THIN veri tabanında yaklaşık 75 bin psöriyazis hastanın verileri obezite açısından da değerlendirilmiştir. Genel popülasyonda 2 milyon kişinin sonuçları ile de karşılaştırılmıştır. Buna göre PsA gelişmesi için relatif riskte artış VKİ ile ilişkilidir. VKİ 25 altında olan kişiler referans alındığında 25-29,9, 30,0-34,9 ve 35 üstü VKİ için PsA gelişimi risk oranları sırasıyla 1,09 (0,93-1,28), 1,22 (1,02-1,47) ve 1,48 (1,20-1,81) olarak saptanmıştır. Genel popülasyona göre de VKİ arttıkça PsA gelişme riskinde artış saptanmıştır.<sup>[10]</sup> Bu tarzda büyük elektronik veri tabanlarından alınan veriler her ne kadar ufak farklılıkları göstermede değerli olsa da hasta ile ilişkili faktörleri (örneğin psöriyazis tipi, klinik bulgular, hastalık süresi, aktivitesi gibi) için içerisine katamadığı için derinlemesine bilgiler vermekten uzaktır. Bu nedenle yeniden iyi yapılandırılmış klinik kohortlara dönmekte fayda olacaktır. Toronto psöriyazis ve PsA kohortundan bu konuda da güzel veriler elde edilmiştir. Üç yüz on dört yeni tanı konulmuş PsA ve 498 psöriyazis hastasının değerlendirildiği kohortta önceki popülasyon bazlı çalışmaya benzer şekilde artmış VKİ ile PsA gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada da VKİ >30 olan bireylerde normal VKİ olanlara göre PsA gelişim riski artmıştır [RO 1,77 (1,23-2,56)]. Ancak veriye daha derinlemesine bakıldığında, PsA başlangıç yaşı 30 ve altında olan bireylerde VKİ ile PsA arasında bir ilişki saptanmazken, PsA başlangıç yaşı 50 ve üzerinde olan hastalarda, artmış VKİ ve PsA arasında çok daha kuvvetli bir ilişki görülmektedir [RO 3,12 (1,49-6,52)].<sup>[11]</sup> Özetle bu çalışma daha önce saptanan obezite ve PsA gelişimi arasındaki ilişkinin özellikle ileri yaştaki PsA hastaları için geçerli olduğunu göstermektedir. Utah’da 2002-2008 yılları arasında kaydedilmiş 943 psöriyazis hastasında (%26’sı PsA) obezitenin PsA gelişimi açısından bir risk oluşturup oluşturmadığına bakılmıştır. Bu sorgulamada kritik bir yöntem kullanılmıştır. Hastaların 18 yaşındayken VKİ’leri de kaydedilmiştir. İlginç olarak hastaların kayıt edildiği sıradaki VKİ ile PsA gelişimi arasında bir ilişki saptanmamışken, 18 yaşında VKİ ne kadar fazla ise gelecekte PsA gelişme riski o kadar fazla bulunmuştur, [RO 1,06 (1,02-1,10)].<sup>[12]</sup> Bu çalışma dizaynı ile oldukça ilginçtir. Obezitenin süreç içerisinde PsA’yı tetikleyebileceğini göstermesi açısından da önemlidir. Bu çalışmada daha önce tartışılan ciddi psöriyazis lezyonu ve tırnak tutulumu ile PsA gelişimi arasındaki ilişki bir kere daha vurgulanmaktadır ve daha önceki sonuçlarla tutarlılık göstermektedir. Ayrıca kadın cinsiyet, psöriyazisin

erken yaşta başlaması ve Koebner fenomeni ile de bir ilişki saptanmıştır. Yağ dokusu ve kronik enflamasyon ağrısındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Adipokinler, özellikle leptin ve adinopektin psöriyazis ve PsA hastalarında artmıştır ve deri ve eklem enflamasyonu ve bu sitokinlerin düzeyleri arasında korelasyon bulunmaktadır.<sup>[12]</sup> Yağ dokusu, tümör nekroz faktör (TNF) alfa gibi pro-enflamatuar sitokinlerin de kaynağı olarak çalışmaktadır. Bu nedenle yağ dokusunun artması ve psöriyazis-PsA arasındaki ilişki hiç de şaşırtıcı değildir.

Geçirilmiş enfeksiyonların enflamatuvar romatizmal hastalıklarda tetikleyici olduğu uzun süredir bilinmektedir. Daha önce bahsettiğimiz Toronto psöriyazis-PsA kohortunda da antibiyotik kullanılmasını gerektirecek enfeksiyonların ve enfeksiyöz diarenin PsA gelişimi açısından risk oluşturabileceği gösterilmiştir. Mikrobiota ve psöriyazis konusunda çok fazla çalışma art arda yapılmaktadır. Ancak henüz psöriyazis-PsA geçişini öngörebilecek bir mikrobiyal faktör ortaya konulamamıştır. PsA hastalarında intestinal bakteriler olan Akkermansia ve Ruminococcus gibi gut homestazını devam ettiren mikroorganizmalar yoktur. Nitekim PsA hastalarında fekal mikrobiota transplantasyonu ile ilgili bir randomize kontrollü çalışma halen yürütülmektedir. RA hastalarında periodontitis patogenetik bir risk faktörü olarak ön plana çıkmıştır. Benzer durum PsA hastalarında da olabilir. Kuzey Avrupa ülkelerinden nüfusun azlığı ve iyi kayıt sistemlerinden dolayı çok değerli bilgiler gelmektedir. Egeberg ve ark.'nın<sup>[13]</sup> yayınladığı çalışmada 5,4 milyon Danimarkalıda 54,210 hafif psöriyazis, 6988 ciddi psöriyazis ve 6428 PsA hastası olduğu belirtilmektedir. Normal popülasyona göre periodontitis insidans oranı hafif psöriyazis, ciddi psöriyazis ve PsA hastalarında görülme sıklığı sırasıyla 1,78 (1,53-207), 2,48 (1,62-3,81), ve 3,75 (2,65-5,31) olarak bulunmuştur. Porfiromonas gingivalis önemli periodontitis sebebidir. *P. gingivalis*'in gingivada IL-17'yi indükte ettiği de gösterilmiştir.<sup>[14]</sup> Mekanistik olarak da enfeksiyon ve psöriyazis arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından periodontitis önemli bir örnektir.

Sigaranın psöriyazis ve PsA için risk faktörü oluşturması konusunda veriler gerçekten de çelişkilidir. 2014 yılında psöriyazis ve sigara arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir meta-analiz yayınlanmıştır. Yirmi beş prevelans, 3 insidans çalışmasını içeren bu meta-analizde sigara ve psöriyazis arasında ilişki saptanmıştır [RO 1,78 (1,52-2,06)].<sup>[15]</sup> Ancak yakın zamanda yayınlanan çok büyük bir toplum kökenli çalışmada bunun aksine sonuçlar elde edilmiştir. Sigara ve PsA arasındaki ilişki 4 çalışmada incelenmiştir. İki çalışmada sigara ve PsA arasında ilişki saptanmamıştır, geniş popülasyon kökenli bir çalışmada sigara ve PsA gelişimi arasında ilişki gösterilmiştir, hatta sigara miktarı ile PsA ciddiyeti arasında

da ilişki olduğu vurgulanmıştır. 2018 yılında İngiltere'deki THIN veri tabanında sigara ve psöriyazis, PsA gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu analizde ilginç olarak sigara içenlerde psöriyazis gelişmesinin daha az, PsA gelişmesinin ise daha yüksek risk oluşturduğu bulunmuştur. Bu çalışmadaki bulgular "smoking paradox" olarak isimlendirilmiştir, ancak çalışma üzerinde metodolojik bazı çekinceler olduğu vurgulanmaktadır.<sup>[16]</sup> Bu nedenlerle psöriyazis/PsA gelişimi ve sigara gelişimi konusunda net bir vurgu yapılmadan önce daha başka çalışmalara gereksinim olduğunu söylemek gerekir. Özellikle toplum kökenli çalışmalarda saptanan sonuçlar mevcut faktörlerin derinlemesine incelenmesini sağlayamamaktadır, oysa iyi tanımlanmış kohortlarda ilginç sonuçlara ulaşılmaktadır. Belki de yukarıda bahsettiğimiz kesinlikten uzak sonuçların aydınlatılması için bu tarzda derinlemesine incelemelere gereksinim vardır. Toronto psöriyazis-PsA kohortundan gelen ilginç bir gözlem bu konuya açıklık getirebilecek tarzdadır. Yedi yüz yirmi sekiz PsA ve 404 psöriyazis hastasının analiz sonuçlarına göre psöriyazis hastalarında şimdiki (%26,7 karşı %22,3) ve geçmişteki (%30,2 karşı %23,4) sigara içme oranları daha yüksektir, psöriyazis hastalarında sigara içme süresi de daha yüksektir (19,4 yıla karşı 15,8 yıl). PsA gelişimi ve sigara arasındaki ilişki incelendiğinde şu anda sigara içenlerle hiç sigara içmemiş hastalar karşılaştırıldığında, sigara içiminin PsA gelişmesini engellediği sonucu çıkmaktadır [RO 0,57 (0,41-0,81)].<sup>[17]</sup> Eğer bu çalışma bu sonuçlardan daha başka bir bilgi vermemiş olsaydı yukarıdaki çalışmalardan birisi olarak geçilebilirdi. Ancak araştırmacılar hastaların bazı genetik özelliklerine de bakarak çalışmaya farklı bir şekil vermişlerdir. Buna göre göre HLA-C\*06 pozitif hastalarda sigara ve PsA arasında bir ilişki gösterilememiştir. Öte yandan HLA-C\*06 negatif psöriyazis hastalarında, sigara ve PsA gelişmesi arasında negatif ilişki daha belirginleşerek devam etmektedir [RO 0,48 (0,3-0,7)]. Özellikle bu çalışma "herhangi bir değişkenin" PsA gelişimi açısından risk oluşturup oluşturmadığını değerlendirirken, hastanın genetik olarak taşıdığı yüke de bakmak gerektiğini göstermesi açısından oldukça değerlidir.<sup>[17]</sup>

### c-) Psöriyazis-PsA geçişinde bio-belirteçlerin rolü

Psöriyazis ve PsA geçişini belirleyecek bir bio-belirtecin bulunmasına uzun süredir çalışılmaktadır. GRAPPA grubunun üzerinde en fazla durduğu konulardan birisi de bio-belirteçlerin saptanabilmesidir. Bio-belirteçler konusu gerçekten uzmanlık gerektiren ve karışık bir konudur. Burada çok ayrıntıya girmeden psöriyazis ve PsA geçiş sürecini gösterme potansiyeli olan bir kemokin üzerinde durulacaktır. CXCL-10, lenfosit, monosit, keratinosit, fibroblast ve endotel hücrelerinden interferon gama ve TNF alfaya

cevap olarak salgılanmaktadır. CXCL-10'un asıl fonksiyonu T-hücreleri, eosinofil, monosit ve natural killer hücrelerin enflamasyon alanına birikmesi ve anjiyostatik özellik göstermesidir. Yukarıda bahsedilen Toronto kohortunda, 8 yıllık takip sonrasında PsA gelişen 46 hastanın başlangıç serum örnekleri çalışılmıştır. PsA gelişmemiş psöriyazis hastaları da kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. CXCL-10 sinoviyal sıvıda kana göre 17 kat daha yüksek bulunmuştur. PsA gelişen hastalarda (ortalama 493 pg/mL), PsA gelişmeyen psöriyazis hastalarında göre (ortalama 371 pg/mL) CXCL-10 daha yüksektir. Çok değişkenli analizde klinik bulgulardan bağımsız olarak CXCL-10'un PsA gelişmesi açısından prediktif bir faktör olduğu bulunmuştur [RO 1,30 (1,1-1,5)]. Ancak PsA geliştikten sonra CXCL-10 düzeyinde anlamlı bir düşme vardır, bu hastaların tedavi alması ile ilgili olabilir, ancak çok net de anlaşılamamıştır. Özetle her ne kadar günlük pratikte kullanılsa da hangi psöriyazis hastasında gelecekte PsA gelişeceğini belirleyecek bio-belirteçler üzerinde çalışılmaktadır, CXCL-10 bu konuda bir belirteç olabilir.<sup>[18]</sup>

Japonya'da 331 psöriyazis hastasını (55'inde PsA) içeren bir kesitsel çalışmada psöriyazis ve PsA gelişimi açısından iki risk faktörü öne çıkmıştır. Birincisi beklendiği gibi turnak tutulumudur, ikincisi ise hiperürisemi varlığıdır. Psöriyazis hastalarının %9'unda, PsA hastalarının %22'sinde hiperürisemi saptanmıştır, [RO 4,18 (1,60-10,96)].<sup>[19]</sup> Bu retrospektif ve kesitsel çalışmanın başka ülke ve kohortlarda da desteklenmesine gereksinim vardır.

#### **d-) Psöriyazis-psöriatik artrit geçişini belirlemede görüntülemenin yeri**

Psöriyazis ve PsA geçişini öngörmede risk faktörlerinin yanı sıra bazı görüntüleme yöntemleri de kullanılabilirliği düşüncesi klinisyenleri heyecanlandırmaktadır. Gerçekten de psöriyazisi olan bir hastada, yapılan bir görüntüleme yöntemi ile ileride PsA gelişeceğini öngörebilsek her şey çok daha kolay olabilir. Ancak görüntüleme yöntemlerinin bu konuda kullanılabilirliğine bakmadan önce OMERACT kriterlerine göre yöntemin değerlendirilmesi gerekmektedir. Buna göre ölçme yöntemi "geçerliliği", "fizibilitesi" ve "ayırt edebilme kapasitesi" açısından değerlendirilmelidir. Örneğin konuyla ilgili az sayıda pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT) olgu kontrol çalışması bulunmaktadır. Bazı hastalarda işe yarayabilir, ancak hangi psöriyazis hastasında ileride PsA gelişecek sorusunun cevabının PET/BT ile verilmesi hem yürütülebilir olmaz, hem de ciddi maddi yük getirir. Bu açıdan bakıldığında ülkemizdeki birçok romatoloji kliniğinde kullanılabilirliği olmasından dolayı ultrasonografi ve yine maliyeti ülkemizde kabul

edilebilir düzeylerde olmasından dolayı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) üzerinde daha fazla durulacaktır.

Almanya'da yapılan detaylı bir çalışmada el MRG psöriyazis ve PsA geçişini belirleme amacıyla kullanımı hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. PsA bulgusu olmayan 55 psöriyazis hastası 1,5 tesla MRG ile değerlendirilmiştir. Bu hastaların hiçbirisinde şiş eklem bulunmamaktadır, 21'inde (%38) en az bir hassas eklem vardır, entezit ve daktilit bulgusu yoktur. Psöriyazis hastalarında sağlıklı kontrollere göre herhangi bir enflamatuvar lezyon (%47 karşı %13), sinovit (%38 karşı %7) daha fazlayken osteitis (%11 karşı %10), periartiküler enflamasyon (%4 karşı %10) ve tenosinovit (%4 karşı %0) benzer sıklıkta bulunmuştur.<sup>[20]</sup> Sinoviti olan hastaların %49'u MKF, %43'ü PIF ve %8'i DIF ekleme saptanmıştır. Osteit ise %50 MKF eklemi, %12 PIF ve %37 DIF ekleminde saptanmıştır. Sinovit'leri ciddiyetine göre sınıflandığında hiçbirisi ciddi değilken, çoğunluğu hafif düzeyde saptanmıştır. MRG'de saptanan enflamasyon ile ilişkili tek faktör sigara içiciliğidir. 41/55 hastanın 1 yıl sonra değerlendirilmesi yapılabilmiş ve 12 hastada (%29,6) 1 yıl içerisinde PsA gelişmiştir. PsA gelişen ve gelişmeyen hastalar arasındaki farklılıklara bakıldığında; başlangıçta hassas eklem sayısı daha fazla, ağrı VAS, genel sağlık VAS ve HAQ skorları da daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında MR bulguları açısından fark saptanmamıştır. Ancak burada daha ileri analiz yapıldığında ilginç bir sonuca ulaşılmıştır. Hastanın en az bir hassas eklemi ve MR'de bir pozitif bulgusu (sinovit ve/veya osteit) var ise gelecekte PsA %55,5 hastada gelişirken, bu iki durum da negatif ise %15,3 hastada PsA görülmüştür. Bu çalışmaya göre klinik bulgular ile MR'nin kombine kullanımı gelecekte gelişecek PsA'yı öngörebilir. Psöriyazisi olup artrit bulgusu olmayan hastalarda diz, ayak bileği MR görüntülemelerinde farklı oranlarda subklinik enflamasyon saptanmıştır.<sup>[20]</sup> Ancak bu hastaların takiplerinde kaç hastada PsA geliştiğine dair gözlemsel veriler bulunmamaktadır. Bu nedenle psöriyazis ve PsA geçişinde kullanımı konusunda bilgi bulunmamaktadır.

Psöriyazis ve PsA geçişinde ultrasonografinin kullanılması oldukça mantıklı gibi görünmesine rağmen bu konuda sadece 30 psöriyazis hastasını içeren 1 çalışma bulunmaktadır. Bu hastaların 7'sinde takip eden süreç içerisinde PsA gelişmiştir.<sup>[21]</sup> Sadece quadriceps tendonunda kalınlaşma bir risk faktörü olarak ortaya konulmuştur, ancak ultrasonun (US) bu konuda kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir.

#### **e-) Psöriyazis ve non-spesifik kas-iskelet semptomları olan hastalarında PsA'ya geçiş**

Psöriyazis hastalarının yaklaşık %30'unda, fizik muayene ile objektif olarak sinovit bulguları gösterilemese de, "non-spesifik" kas iskelet şikayetleri bulunmaktadır. Belki de bu

hastalar PsA gelişmesi için daha fazla risk altında da olabilir. Bu konuda Toronto kohortu tarafından yayınlanan önemli bir çalışma bulunmaktadır. Yaklaşık 8 yıllık takibin sonunda psöriyazisi olup süreç içerisinde PsA gelişen 410 hastanın verisi bu gözle incelenmiştir. Takip sonrasında 57 hastada PsA gelişmiştir. Başlangıçta psöriyazisi olan ancak PsA tanısı konulmamış olan hastaların %23'ünde artralji, %8'inde sabah tutukluğu, %21'inde bel ağrısı, %2'sinde belde katılık, %2'sinde topuk ağrısı, %2'sinde ise enflamatuvar bel ağrısı vardır. Başlangıçta artraljisi olan kadınlarda [RO 2,59 (1,15-5,88)], tutukluk skoru 2'nin üzerinde olanlarda [RO 2,03 (1,02-4,06)], yorgunluk skoru >5 olanlarda [RO 2,36 (1,27-4,39)], ve topuk ağrısı olanlarda [4,18 (1,26-13,8)] daha fazla PsA gelişmiştir. Takip sırasında ağrısı, tutukluğu, yorgunluğu artan ve fiziksel fonksiyonları kötüleşenlerde de PsA daha sıktır.<sup>[22]</sup>

Bu sonuçlar klinisyenlere çok önemli ipuçları vermektedir. Psöriyazisi olan hastalarda kesin PsA tanısı konulmadan yıllar önce non-spesifik eklem şikayetleri başlamaktadır, bu süre 6 yıl önceye kadar gidebilir. Bu hastalar romatoloji polikliniğine yönlendirildiklerinde, eğer artrit, entezit, aksiyal tutulum bulguları saptanmaz ise romatolojik hastalığın yok denilerek hasta gönderilebilir. Oysa bu çalışma sonuçlarına göre psöriyazisi + (eklem ağrısı olan kadın, tutukluk, yorgunluk veya topuk ağrısı) varlığında hastalar daha dikkatli şekilde değerlendirilip, en azından poliklinik kontrollerine çağrılabilirler. Yukarıda ayrıntıları verilen MRG çalışması da bu çalışmanın sonuçlarını doğrulamakta ve ek bilgiler vermektedir. Şöyle ki, psöriyazisi olup PsA kriterlerini doldurmayan hastalarda gelecekte PsA gelişmesini predikte eden faktörler “en az bir eklemde hassasiyet olması” + “MR görüntüleme sinovit ve/veya osteit saptanması” belirlenmiştir. Ne yazık ki osteoartrit ve fibromiyalji hastaları psöriyazisi ve PsA geçişini belirlemede karıştırıcı faktör olmaktadır, bu hastaları bütünsellik içinde değerlendirmek doktora düşmektedir.

### iii-) Psöriyazisi ve PsA arasındaki geçiş engellenebilir mi?

Psöriyazisi hastalarında PsA gelişeceğini öngörme ve mümkünse daha ortaya çıkmadan artriti baskılayabilmek çok parlak bir fikirdir. 2018 yılında Birleşik Devletler ve Kanada'da bu konuda bir çalışma başlatılmıştır. Çalışmanın adı “*Preventing Arthritis in a Multicenter Psoriasis at-risk (PAMPA) Population Study*” dir.<sup>[23]</sup> Çalışmanın sonuçları bize gelecekte çok önemli bulgular verecektir. Bu çalışmaya dahil etme kriterleri aynı zamanda konunun toparlanması açısından da yararlı olacaktır.

1. Psöriyazisi süresi >5 yıl ve/veya

2. Vücut yüzey alanı %10'dan fazla etkilenen hastalar Ek olarak aşağıdakilerden birisi;
  - Saçlı deride psöriyazisi
  - Psöriyatik tırnak
  - Üveit
  - Yüksek yorgunluk skoru

1. Herhangi bir psöriyazisi hastasında, aile öyküsünde PsA olması

Hastaların ikiye ayrılarak randomize edilmesi planlanmıştır. Birinci gruba ciddi psöriyazisi nedeniyle biyolojik tedavi verilmesi, ikinci gruba ise konvansiyonel tedaviler ile takip edilmesi planlanmıştır. Toplam planlanan takip süresi 4 yıldır. Takip içerisinde kaç hastada CASPAR kriterlerinde göre PsA gelişeceği birincil son noktadır. Ayrıca hastaların US, genetik, mikrobiom ve deri biyopsileri de bu çalışmada kaydedilecektir. Bu çalışma konu ile ilgili geleceğe dair çok önemli ipuçları verecek olmasından dolayı bizim bilginizi de artıracaktır.

### Etik

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

### Yazarlık Katkıları

Konsept: E.B, U.K., Dizayn: E.B, U.K., Veri Toplama veya İşleme: E.B, U.K., Analiz veya Yorumlama: E.B, U.K., Literatür Arama: E.B, U.K., Yazan: E.B, U.K.

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

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

### Kaynaklar

1. Gladman DD, Shuckett R, Russell ML, Thorne JC, Schachter RK. Psoriatic arthritis (PSA)--an analysis of 220 patients. Q J Med 1987;62:127-41.
2. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol 2019;80:251-65.e19.
3. Oyur KB, Engin B, Hatemi G, et al. Turkish PASE: Turkish version of the psoriatic arthritis screening and evaluation questionnaire. Ann Dermatol 2014;26:457-61.
4. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2009;160:1040-7.
5. Dogan S, Atakan N, Yıldırım S, Kalyoncu U, Erden A. Evaluation of psoriasis patients with a rheumatologic questionnaire efficiently aids in early detection of psoriatic arthritis. Turkderm -Turk Arch Dermatol Venereology 2017;51:88-91.

6. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:394-401.
7. Eder L, Haddad A, Rosen CF, et al. The incidence and risk factors for psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:915-23.
8. Eder L, Law T, Chandran V, et al. Association between environmental factors and onset of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1091-7.
9. Thorarensen SM, Lu N, Ogdie A, Gelfand JM, Choi HK, Love TJ. Physical trauma recorded in primary care is associated with the onset of psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:521-5.
10. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1273-7.
11. Eder L, Abji F, Rosen CF, Chandran V, Gladman DD. The association between obesity and clinical features of psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2017;44:437-43.
12. Soltani-Arabshahi R, Wong B, Feng BJ, Goldgar DE, Duffin KC, Krueger GG. Obesity in early adulthood as a risk factor for psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 2010;146:721-6.
13. Egeberg A, Mallbris L, Gislason G, Hansen PR, Mrowietz U. Risk of periodontitis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:288-93.
14. Awang RA, Lappin DF, MacPherson A, et al. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflamm Res* 2014;63:1001-12.
15. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2014;170:304-14.
16. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:41-8.
17. Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, et al. The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis* 2012;71:219-24.
18. Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Ferrannini E, Ferri C, Fallahi P. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*.2014;13:272-80.
19. Li X, Miao X, Wang H, Wang Y, Li F, Yang Q, et al. Association of serum uric acid levels in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3676. doi: 10.1097/MD.0000000000003676.
20. Faustini F, Simon D, Oliveira I, Kleyer A, Haschka J, Englbrecht M, et al. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2068-74.
21. Gisondi P, Tinazzi I, El-Dalati G, Gallo M, Biasi D, Barbara LM, et al. Lower limb enthesopathy in patients with psoriasis without clinical signs of arthropathy: a hospital-based case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:26-30.
22. Eder L, Polachek A, Rosen CF, Chandran V, Cook R, Gladman DD. The development of psoriatic arthritis in patients with psoriasis is preceded by a period of nonspecific musculoskeletal symptoms: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:622-9.
23. Scher JU, Ogdie A, Merola JF, Ritchlin C. Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:153-66.



# Meme kanserinin ayırıcı tanısında önemli bir hastalık: İdiyopatik granülomatöz mastit

An important disease in the differential diagnosis of breast cancer: Idiopathic granulomatous mastitis

● Ahmet Kor<sup>1</sup>, ● Hakan Apaydın<sup>1</sup>, ● Şükran Erten<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

## Öz

İdiyopatik granülomatöz mastit (İGM) tanısıyla takip edilen hastaların klinik, patolojik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerini kullanarak tedavi yanıtlarını ve hastalık gidişatını değerlendirmektedir. Bu çalışmaya romatoloji kliniğinde Aralık 2017-Ocak 2020 tarihleri arasında İGM tanısı alan olgular retrospektif olarak dahil edilmiştir. Tüm hastalar klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik değerlendirmeler sonucunda İGM tanısı almıştır. Hastaların ortalama yaş değeri 38 yıl idi. Son 5 yılda gebelik ve laktasyon öyküsü olan hasta sayısı 3 idi. Doğum kontrol hapı kullanımı ve aktif sigara içiciliği 2 hastada mevcuttu. İki hastanın vücut kitle indeksi >30 idi. Tüm hastalarda ağrılı, sert ve düzensiz kitle ve kronik ülser yarası ortak bulgu idi. Meme ultrasonografisi (USG) bütün hastalara, mamografi 4 hastaya, manyetik rezonans görüntüleme ise 1 hastaya uygulandı. Parankim heterojenitesi, apse ve kitle görünümü USG bulguları iken; asimetrik yoğunluk mamografinin ana pozitif görüntüsü idi. Tüm olguların meme biyopsisi patolojisinde kronik aktif enflamasyonun yanı sıra granülom yapıları ve birkaç mikroskopik odakta epiteloid histiosit, lenfosit, plazma hücresi, polimorfonükleer lökosit ve multinükleer langhans tipi dev hücrelerin çevrelediği kazeifikasyon içermeyen nekroz alanları mevcuttu. Hastaların tamamına glukokortikoid ile kombine şekilde immünoşüpresif tedavi verildi. Hastaların %40'ında tam remisyon, %20'sinde kısmi remisyon elde edildi. %40 hastaya ise medikal tedavi direnci nedeniyle cerrahi tedavi uygulandı. İGM ile memenin benign ve malign hastalıkları karışabilmektedir. Ayırıcı tanı yapılarak gereksiz cerrahi ve medikal tedaviler önlenabilmektedir. Hastaların çoğunluğu immünoşüpresif tedavilere iyi yanıt vermektedir. Medikal tedaviye dirençli hastalarda cerrahi tedavi önemli bir tedavi seçeneğidir.

**Anahtar Kelimeler:** Granülomatöz mastit, idiyopatik, meme karsinomu

## Abstract

To evaluate the treatment responses and disease progression of the patients followed with the diagnosis of IGM by using the clinical, pathologic, laboratory and radiologic characteristics. Patients diagnosed as IGM in the rheumatology clinic between December 2017 and January 2020 were included in the study retrospectively. All patients were diagnosed with IGM as a result of clinical, laboratory, radiological and histopathological evaluations. The median age of the patients was 38 years. The number of patients with a history of lactation in the past 6 months was 2. Contraceptive use and active smoking were present in 2 patients. Painful, stiff and irregular mass and chronic ulcer wound were common findings in all patients. Breast ultrasonography (USG) was performed in all patients, mammography in 4 patients, and magnetic resonance imaging in 1 patient. While parenchymal heterogeneity, abscess and mass appearance were USG findings, asymmetric density was the main positive image of mammography. In breast biopsy pathology of all cases, in addition to chronic active inflammation, there were granuloma structures and necrosis areas surrounded by epithelioid histiocyte, lymphocyte, plasma cell, polymorphonuclear leukocyte and multinuclear langhans-type giant cells in several microscopic foci. Immunosuppressive therapy was given to all patients in combination with glucocorticoid. Complete remission was achieved in 40% of patients and partial remission in 20%. Surgical treatment was applied to 40% of the patients due to medical treatment resistance. Benign and malignant diseases of the breast can be confused with IGM. Unnecessary surgical and medical treatments can be prevented by making a differential diagnosis. The majority of patients respond well to immunosuppressive treatments. Surgical treatment is an important treatment option in patients who are resistant to medical treatment.

**Keywords:** Granulomatous mastitis, idiopathic, breast carcinoma

## İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Hakan Apaydın, Ankara Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 542 349 80 09 E-posta: drhakanapaydin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7219-1457  
Geliş Tarihi / Received: 29.01.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 03.07.2021

**Atıf / Cite this article as:** Kor A, Apaydın H, Erten Ş. An important disease in the differential diagnosis of breast cancer: Idiopathic granulomatous mastitis. Ulus Romatol Derg 2021;13(3):129-133

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

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



## Giriş

İdiyopatik granülatöz mastit (İGM), sebebi tam olarak anlaşılamayan ve nadir görülen memenin benign, enflamatuvar kronik bir hastalığıdır.<sup>[1]</sup> Granülatöz mastitler, idiyopatik ve spesifik (tüberküloz, sarkoidoz, granülatöz polianjitis, yabancı cisim, mantar ve parazitik enfeksiyonlar) olarak ikiye ayrılmışlardır.<sup>[2]</sup> Benign bir durum olmasına rağmen memenin malign tümörlerini taklit etme özelliğinin yanında memede apse formasyonu, sinüs oluşumu ve selülit gelişmesine neden olabilmektedir. Meme tümörlerini taklit etmesi nedeniyle malignite tanısını ekarte etmek amacıyla kor iğne veya insizyonel biyopsilere ihtiyaç duyulabilmektedir.<sup>[3]</sup> İGM'nin nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, lokal otoimmün reaksiyon ve çeşitli mikroorganizmalarla ilişkili olabileceği ifade edilmektedir.<sup>[4]</sup> İGM bir ekartasyon tanısıdır. İGM'nin kesin tanısı karakteristik histopatolojik özelliklerinin yanında tüberküloz, sarkoidoz, granülatöz polianjitis, mantar enfeksiyonu gibi diğer granülatöz enflamasyon yapan sekonder nedenlerin ekarte edilmesi ile konur.<sup>[5]</sup>

## Gereç ve Yöntem

Romatoloji kliniğimize Aralık 2017-Ocak 2020 tarihleri arasında hem mamografik, hem ultrasonografik olarak değerlendirilmiş, her birine ince iğne aspirasyon (İİAB) veya tru-cut meme biyopsisi yapılmış ve klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik değerlendirmeler sonucunda İGM tanısı almış 5 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hastalardan son 5 yılda gebelik ve laktasyon öyküsü olan hasta sayısı 3 idi. Oral kontraseptif kullanımı (OKS) ve aktif sigara içiciliği 2 hastada mevcuttu. 2 hastanın vücut kitle indeksi >30 kg/m<sup>2</sup> idi. Tüm hastaların plazma prolaktin düzeyleri normal aralıktaydı. Hiçbir hastada travma, yabancı cisim ve antipsikotik ilaç kullanım öyküsü yoktu. Tüm hastalarda ağrılı, sert ve düzensiz kitle ve kronik ülser yarası ortak bulgu idi. Meme ultrasonografisi (USG) bütün hastalara, mamografi 4 hastaya, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise 1 hastaya uygulanmıştı. Parankim heterojenitesi, apse ve kitle görünümü USG bulguları iken, asimetrik yoğunluk mamografinin ana görüntüsü idi.

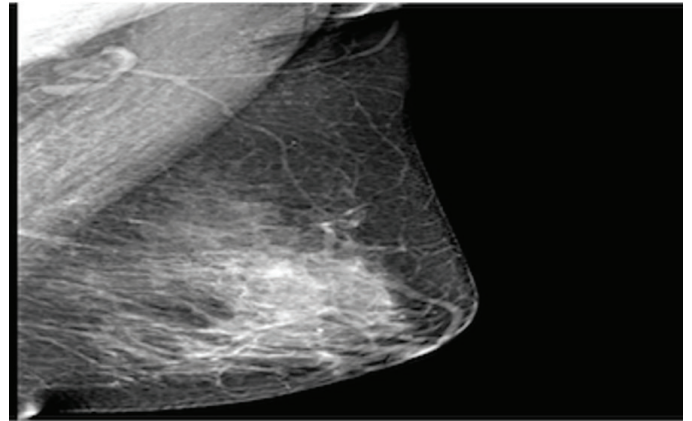
Tüm hastalarda sekonder granülatöz mastit yapan nedenlerin ayırıcısı tanısı amacıyla, malign solid tümörler için iki yönlü akciğer grafisi, tüm abdomen USG, jinekolojik pelvik muayene ve laboratuvar anemi parametreleri; bakteriyel ve tüberküloz mastiti gibi enflamatuvar etiyolojik ajanlar için yara yeri ve tüberküloz kültürü, quantiferon yada ppd testi; sarkoidoz için serum ACE düzeyi ve akciğer grafisi,

plazma ve 24 saat idrarda kalsiyum miktarı; granülatöz polianjitis için ELISA ve immünfloresanda c-ANCA PR-3 düzeyleri ve spot idrar protein/kreatinin oranı çalışıldı.

Olguların meme biyopsi doku örneğinde kronik aktif enflamasyonun yanı sıra granülom yapıları ve birkaç mikroskopik odakta epiteloid histiosit, lenfosit, plazma hücresi, polimorfonükleer lökosit ve multinükleer langhans tipi dev hücrelerin çevrelediği kazeifikasyon içermeyen nekroz alanları mevcuttu.

## Olgu Sunumları

**1. Olgu:** Son beş yılda gebelik, laktasyon ve travma hikayesi bulunmayan aktif sigara içiciliği bulunan 49 yaşında kadın hastanın yapılan mamografi taramasında sağ meme üst kadranda aksiller kuyrukta fokal asimetrik dansite ve içerisinde amorf kalsifikasyon (Resim 1) izlendikten sonra sağ memeye USG eşliğinde tru-cut biopsi yapıldı ve diğer granülatöz mastit yapan nedenler dışlandıktan sonra İGM tanısı konuldu. Hastanın ek olarak 3 aydan uzun süre devam eden enflamatuvar bel ağrısı mevcuttu ve çekilen sakroiliak MRG'de sağ sakroiliak eklemden tek kesitte sakral kanatta kemik iliği ödemi izlendi. Hastanın enflamatuvar bağırsak hastalığı, ürogenital enfeksiyon öyküsü, psöriatik deri lezyonları ve yakın zamanda geçirilmiş gastroenterit öyküsü yoktu. HLA-B27 genetik testi negatif saptandı. Hastada ASAS kriterlerine göre enflamatuvar spondiloartrit düşünülerek non-steroid antiinflamatuvar ilaç başlandı ve fiziksel egzersiz verildi. Hastanın bu tedavi ile enflamatuvar bel ağrısı geriledi. İGM ve spondiloartropati birlikteliği görülen hastaya öncelikle non-steroid antiinflamatuvar ilaç ve metilprednizolon 32 mg/gün tedavisi verildi. Takip eden süreçte non-steroid antiinflamatuvar ilaç ve metilprednizolon 8 mg/gün ile izlenen hastanın 8 ay sonra meme ülser boyutunda artış ve akıntı olması nedeniyle metotreksat 12,5 mg/hafta dozunda mevcut tedaviye eklendi. Meme ülser yerinde akıntısı olmayan ve yara yeri iyileşen



**Resim 1.** Olguya ait mamografide meme fokal asimetrik dansite ve içerisinde amorf kalsifikasyon izlenmektedir

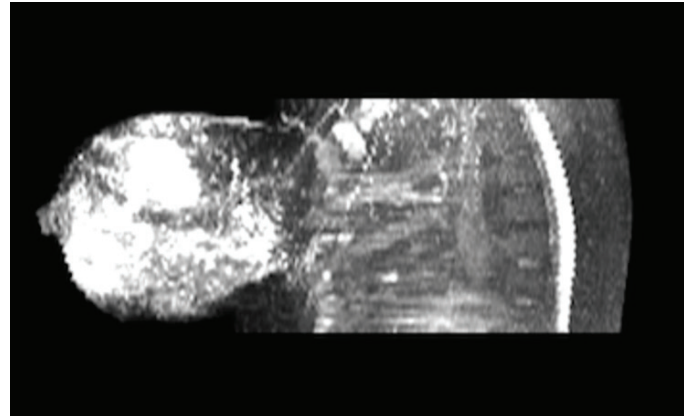
hasta metotreksat 10 mg/hafta ve metilprednizolon 4 mg/gün idame tedavisi ile 3 aydır semptomsuz takip edilmektedir.

**2. Olgu:** 2011 yılında sol memede akıntı ve ağrı şikayetiyle başvuran 40 yaşında kadın hasta İİAB sonucuyla diğer etiyolojik faktörler dışlanarak İGM tanısı aldı. Hastanın son beş yılda 2 gebelik ve laktasyon öyküsü, gebelik sonrası 2 yıl OKS kullanım öyküsü olmakla beraber, sigara kullanımı mevcut değildi ve prolaktin düzeyleri normal sınırlardaydı. Başlangıçta metilprednizolon 32 mg/gün tedavisi verilen hasta daha sonra 4 yıl hidroksiklorokin 200 mg/gün, kolsişin 0,5 mg 3x1 ve steroid dozu kademeli olarak azaltılarak metilprednizolon 4 mg/gün tedavisi ile remisyonda takip edildi. 2016 yılında sol memede ülser lezyon ve akıntı ile İGM nükseden hastaya azatioprin 150 mg/gün başlandı ve metilprednizolon 32 mg/gün dozuna çıkıldı ve hidroksiklorokin ve kolsişin kesildi. Azatioprin 150 mg/gün ve metilprednizolon 8 mg/gün dozu ile 3 yıl asemptomatik takip edilen hastanın sol memesinde apse ve fistül ile İGM nüks etti. Hasta medikal tedaviye dirençli kabul edilerek cerrahi tedavi planlandı. Cerrahi sonrası 6. ayında hasta asemptomatik idi, nüks saptanmadı.

**3. Olgu:** Otuz altı yaşında kadın hasta sol memede ağrı, kitle ve akıntı şikayeti ile başvurdu. Meme USG ve tru-cut eksizyonel biyopsi sonucu ile diğer granüloamatöz mastit nedenleri dışlandıktan sonra İGM tanısı aldı. Hastanın son beş yılda 1 gebelik ve laktasyon öyküsü, OKS kullanım öyküsü olmakla beraber sigara kullanımı mevcut değildi. Hastanın serum prolaktin seviyeleri normal sınırlardaydı. Hastanın ek olarak her iki bacak ön yüzünde eritema nodosumları mevcuttu. Eritema nodozum etiyolojisi için hastada Behçet hastalığını düşündürecek tekrarlayan oral ve genital aft, tromboemboli öyküsü ve akneiform lezyonlar yoktu. İlaç kullanımı veya üst solunum yolu enfeksiyonu tariflemiyordu. Enflamatuvar bağırsak hastalığı için yapılan kolonoskopik bulgular ve klinik özellikler normaldi. Sarkoidoz için yapılan serum ACE düzeyi, akciğer grafisi ve quantiferon testi normaldi. Aktif gebelik ve OKS kullanımı yoktu ve deri lezyonlarından önce herhangi bir enfeksiyon tariflemiyordu. Eritema nodozum için bir etiyoloji saptanamayan hastada İGM ve eritema nodozum birlikteliği düşünüldü. İGM tedavisi olarak öncelikli metilprednizolon 24 mg/gün başlandı. Bir ay sonra bu tedaviden yanıt alınmayan hastanın tedavisi kolsişin 0,5 mg 3x1 ve metilprednizolon 32 mg/gün olarak düzenlendi. Dört ay sonra metilprednizolon 8 mg/gün ve kolsişin 3x1 ile hasta remisyona girdi. Diyabetik olan hastada glukoz intoleransı geliştiği için steroid kesildi. Altı ay NSAİİ ve kolsişin 0,5 mg 3x1 ile takip edilmekte iken nüks gelişti. Hastaya metotreksat 15 mg/hafta ve metilprednizolon 16 mg/gün başlandı. Bu tedavi altında 3 ay sonra antibiyotik tedavisine ve drenaja dirençli tekrarlayan

meme apseleri gelişen hastaya cerrahi tedavi planlandı. Cerrahiden sonraki 1 yıllık takipte hastada nüks gelişmedi.

**4. Olgu:** Otuz beş yaşında kadın hasta 1,5 yıl önce sağ memede kitle ve akıntı şikayetiyle başvurdu ve hastanın sağ meme MRG'de kronik granüloamatöz mastit ile uyumlu bulgular (Resim 2) izlendi. Yapılan eksizyonel meme biyopsi ile neden olabilecek diğer etiyolojik faktörler ekarte edilerek İGM tanısı aldı. Son 5 yılda gebelik ve laktasyon öyküsü yoktu, OKS kullanımı mevcut değildi, fakat aktif sigara kullanımı vardı. Serum prolaktin seviyeleri normal idi. İmmünoşüpresif tedavilerden önce antibiyotik tedavisi almış ve fayda görmemiş idi. Başlangıçta verilen 1 aylık metilprednizolon 32 mg/gün tedavisine dirençli olan hasta 1 yıl süreyle metotreksat 10 mg/hafta ve metilprednizolon 16 mg/gün tedavisi aldı. Bu tedavi ile 1 yıl sonra nüks gelişen hastaya azatioprin 150 mg/gün ve metilprednizolon 16 mg/gün tedavisi başlandıktan sonra ülser yarısında belirgin iyileşme ve yara yeri akıntısında anlamlı azalma saptandı. Kortikosteroid dozu metilprednizolon 4 mg'ye düşürülen hasta 6 aydır kısmi remisyonda takip edilmektedir.



**Resim 2.** Olguya ait sağ meme MRG'de; sağ meme üst-dış kadranda 48x36 mm boyutlarında yoğun içerikli koleksiyon, meme başına yakın deride fistüle alanlar, sağ meme üst-dış ve alt-dış kadranda 35x13 mm boyutlarında ölçülen sirküler kontrastlanma alanları izlenmektedir MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

**5. Olgu:** Otuz üç yaşında kadın hasta sol memede ağrı ve lokalize deri kızarıklığı nedeniyle araştırılırken yapılan meme İİAB sonucu ile diğer granüloamatöz mastit sebepleri ekarte edilerek İGM tanısı aldı. Hastanın son 5 yılda 2 kez gebelik ve laktasyon öyküsü olmakla beraber, OKS kullanımı ve sigara içiciliği mevcut değildi. Serum prolaktin seviyeleri normal düzeydeydi. Hasta 6 ay tedavisiz takip edilmekte iken 5 ay sonra sol memede diffüz şişlik ve kızarıklık gelişti. İki kez apse drenajı ve antibiyotik tedavisi uygulanan hastaya sonrasında metilprednizolon 32 mg/gün tedavisi başlandı. Bu tedavi ile meme şişlik ve kızarıklığı gerileyen hastanın metilprednizolon dozu azaltılarak 8 mg/güne kadar

düşürüldü. Bu dozda nüks gelişen hastaya metotreksat 15 mg/hafta tedaviye eklendi. Bu kombinasyon ile hasta 6 aydır remisyonda takip edilmektedir.

## Tartışma

İGM genellikle 50 yaş altındaki doğum ve laktasyon hikayesi olan kadınlarda görülmektedir.<sup>[3]</sup> İGM'nin gelişimi için birçok farklı risk faktörü tanımlanmıştır. Otoimmünite, enfeksiyöz ajanlar, hiperprolaktinemi ve oral kontraseptiflerin tümü hastalık gelişimine potansiyel katkıda bulunan risk faktörleri olarak belirtilmiştir.<sup>[6]</sup> Bizim olgularımız da yaş ortalaması 38 olan genç kadınlardı. Olgularımızın %40'ı (2 hasta) oral kontraseptif kullanmaktaydı ve %40'ında (2 hasta) son 5 yıl içinde gebelik ve laktasyon hikayesi mevcuttu. %40'ında (2 hasta) otoimmünite ile ilişkili olduğunu düşündüğümüz enflamatuvar spondiloartropati ve idiyopatik eritema nodozum saptandı.

Patofizyolojik olarak memedeki duktal epitel hücrelerinin lümen sekresyonlarının lobüler meme stromasına geçişe neden olması en çok kabul edilen teori olarak değerlendirilmektedir. Bu geçiş, bağ dokusundan bölgeye makrofaj ve lenfosit göçü ile lokal bir enflamatuvar yanıt ve daha sonra lokal granülomatöz bir yanıt neden olmaktadır.<sup>[7]</sup> Otoimmünite; hastalığın kortikosteroidlere olumlu cevabı nedeniyle İGM'nin ana nedeni olarak görülmüştür.<sup>[8]</sup> Bizim olgularımızın %40'ında başlangıçta steroid ile remisyona sağlanmasına rağmen ilerleyen süreçlerde ek bir immünosüpresan (metotreksat veya azatioprin) tedavi ile kombinasyon ihtiyacı gelişmiştir.

İGM tedavisi halen tartışmalıdır. İGM'nin optimal tedavisini belirlemek için randomize klinik çalışmalar eksik olduğundan, hastalığın yönetimi genellikle her hastanın klinik durumuna göre planlanır. Tedavi seçenekleri arasında yakın izlem, antibiyotikler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, azatioprin veya metotreksat ile medikal tedavi veya daha agresif bir yaklaşım olarak geniş lokal cerrahi eksizyon bulunur.<sup>[9-11]</sup> Bizim olgularımızdan 2 hastada immünosüpresif ve steroid tedavisine dirençli memede fistül ve apse gelişmesinden dolayı cerrahi tedavi uygulandı.

İGM tanısı alan ve klinik bulguları hafif olan hastaların, sadece klinik olarak takip edildiklerinde bile spontan regresyon olabileceği, oral prednisolon tedavisinin ciddi klinik bulguları olan hastalara saklanması gerektiği bildirilmiştir.<sup>[12]</sup> Kortikosteroidlerin histopatolojik olarak kanıtlanmış semptomatik İGM'si olan hastalar için etkili bir birinci basamak tedavi olduğu belirtilmiştir.<sup>[13,14]</sup> Steroid tedavisinin İGM'de maksimum doz ve süresi hakkında literatürde yeterli veri olmamakla birlikte 4 hafta boyunca

günde 30-60 mg oral prednisolon sonrasında yaklaşık bir aylık periyotlarla azaltılarak devamı önerilmektedir.<sup>[15]</sup> Kortikosteroid tedavisinde önemli bir problem, kitlenin tamamen iyileşmesini sağlamak için tedavinin başlamasından sonra uzun zaman kullanım gerektirmesi ve buna bağlı gelişen yan etkilerdir.<sup>[16]</sup> Bizim olgularımızdan 3 hasta immünosüpresif olmadan tek başına verilen metilprednisolon 32 mg/gün tedavisine dirençli idi. İki olgu metilprednisolon 32 mg/gün ile remisyona girdi, fakat doz azaltılması sırasında nüks gelişti. Çalışmaya dahil edilen olgularımızın hepsi tek başına steroid ile tedaviye dirençli idi veya İGM remisyona idamesi sağlanamadı.

Dirençli olgularda steroid azaltıcı ajan olarak metotreksat veya azatioprin gibi immünosüpresif ajanların kullanılabileceği, medikal tedaviye cevapsızlık, tekrarlayan apse veya fistül gibi klinik bulgular varlığında, geniş lokal eksizyon veya gerekirse mastektominin bile uygulanabileceği bildirilmiştir.<sup>[17,18]</sup> İmmünosüpresif ajanların eş zamanlı kortikosteroid tedavisi ile veya tek başına İGM tedavisi için etkili olduğu tespit edilmiştir.<sup>[11]</sup> Bizim olgularımızdan 2 tanesi ortalama 3,5 aylık sürede metotreksat ve steroid tedavisi ile remisyonda seyretti, fakat diğer 2 hastada azatioprin veya metotreksat ve steroid tedavisi altında nüks gelişti. Bir hasta ise azatioprin ve steroid tedavisine kısmi yanıt verdi.

Diğer bir tedavi seçeneği de steroid tedavisi ile başarısız olunan olgularda bir dopamin agonisti prolaktin düşürücü ajan olan bromokriptinin (5-10 mg/gün) steroid ile kombine tedavisidir. Bromokriptinin, eşlik eden hiperprolaktinemik durumlara sahip refrakter İGM olgularında etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[15]</sup>

İlaç tedavisinin başarısız olması durumunda, memenin %20-50'sinden daha fazla yer kapsayan enflamatuvar kitleleri ve dirençli apse formasyonu varlığında veya kronik fistül olan hastalarda cerrahi tedavi önerilmektedir.<sup>[9]</sup> Çalışmaya alınan olgularımızdan 1 tanesine 6 aydır steroid ve 3 aydır da metotreksat ve steroid tedavisi verilirken, diğer başka olguda ise antibiyotik tedavisi ve drenaja dirençli tekrarlayan meme apsesi nedeniyle 3 yıldır azatioprin ve steroid tedavisi altında iken sol memesinde apse ve fistül gelişmesi üzerine cerrahi tedavi uygulandı.

Çalışmamıza dahil edilen İGM olgularında %40 tam remisyona, %20 kısmi remisyona elde edilmiştir. %40 hastaya ise medikal tedavi direnci nedeniyle cerrahi tedavi uygulanmıştır.

## Çalışmanın Kısıtlılıkları

Olgu serimizdeki hasta sayısının az olması ve tedavide remisyona nitelendirdiğimiz olguların takip sürelerinin kısa olması çalışmamızın kısıtlılıkları idi. Remisyona

idamesinde steroid ve ek bir immünoşüpresif tedavi alan hastaların ilerleyen süreçlerde cerrahi gereksinimlerini tespit etmek için daha fazla olgu sayısı ile daha uzun takip süresi olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

İGM bir dışlama tanısıdır. İGM klinik ve radyolojik bulguları ile meme karsinomu veya infeksiyöz mastiti taklit edebilir. İlaç veya cerrahi tedavi olmadan, İGM genellikle persistan seyirlidir veya olguların en az yarısının 1-2 yıl içinde nüks edeceği akılda tutulmalıdır. Cerrahi tedavi düşünülmeden önce oral steroidler, metotreksat, azatioprin ve/veya bromokriptin ile konservatif tedavi verilmelidir. Refrakter veya orta ila şiddetli tekrarlayan hastalık olgularında başarısız konservatif tedaviden sonra geniş lokal eksizyon veya mastektomi ile cerrahi tedavi düşünülmalıdır.

## Etik

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışmadır.

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

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.K., H.A., Ş.E., Konsept: A.K., H.A., Ş.E., Dizayn: A.K., H.A., Ş.E., Veri Toplama veya İşleme: A.K., H.A., Ş.E., Analiz veya Yorumlama: A.K., H.A., Ş.E., Literatür Arama: A.K., H.A., Yazan: A.K., H.A.

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

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

1. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, Benveniste AP. Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171:527-34.
2. Van Ongeval C, Schraepen T, Van Steen A, Baert AL, Moerman P. Idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol* 1997;7.7:1010-2.
3. Imoto S, Kitaya T, Kodama T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27:274-7.
4. Yilmaz E, Lebe B, Usal C, Balci P. Mammographic and sonographic findings in the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol* 2001;11:2236-40.
5. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97:260-2.
6. Zhou F, Yu LX, Ma ZB, Yu ZG. Granulomatous lobular mastitis. *Chronic Dis Transl Med* 2016;2:17-21.
7. Altıntoprak F, Karakece E, Kivilcim T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: an autoimmune disease? *Sci World J* 2013;2013:148727.
8. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1972;58:642-6.
9. Ahmed YS, Abd El Maksoud W. Evaluation of therapeutic mammoplasty techniques in the surgical management of female patients with idiopathic granulomatous mastitis with mild to moderate inflammatory symptoms in terms of recurrence and patients' satisfaction. *Breast Dis* 2016;36:37-45.
10. Erozgen F, Ersoy YE, Akaydin M, et al. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2010;123:447-52.
11. Akbulut S, Arikanoğlu Z, Senol A, et al. Is methotrexate an acceptable treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis? *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1189-95.
12. Lal EC, Chan WC, Ma TK, et al. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J* 2005;11:456.
13. Ayeva-Derman M, Perrotin F, Lefrancq T, et al. Idiopathic granulomatous mastitis; Review of the literature illustrated by 4 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1999;28:800-7.
14. Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Alizadeh Sefat S, et al. Granulomatous mastitis: presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran. *Breast* 2015;24.4:456-60.
15. Nikolaev A, Blake CN, Carlson DL. Association between hyperprolactinemia and granulomatous mastitis. *Breast J* 2016;22:224-31.
16. Sakurai K, Fujisaki S, Enomoto K, Amano S, Sugitani M. Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis. *Surg Today* 2011;41.3:333-7.
17. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *ANZ J Surg* 2003;73.4:247-9.
18. Asoglu O, Ozmen V, Karanlık H, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast J* 2005;11:108-14.

# Gastrointestinal Behçet hastalığı, myelodisplastik sendrom ve trizomi 8 birlikteliği: Olgu sunumu

Coexistence of gastrointestinal Behçet's disease, myelodysplastic syndrome and trisomy 8: A case report

© Erdal Bodakçı<sup>1</sup>, © Nazife Şule Yaşar Bilge<sup>1</sup>, © Neslihan Andıç<sup>2</sup>, © Timuçin Kaşifoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

## Öz

Behçet hastalığı (BH) sistemik vaskülit olarak tanımlanır. Myelodisplastik sendrom (MDS) ise ineffectif eritropoez ile karakterize heterojen klonal bir hematolojik bozukluktur. Bazı çalışmalar MDS ve BH, özellikle intestinal Behçet arasında bir ilişki olduğunu ve trizomi 8'in her iki hastalıkta da önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Yayınlarında trizomi 8 varlığının özellikle intestinal Behçet tutulumu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir. Burada MDS ile birlikte intestinal BH tanısı alan ve trizomi 8 pozitifliği olan bir olguyu sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet hastalığı, myelodisplastik sendrom, trizomi 8

## Abstract

Behçet's disease (BD) is a systemic vasculitis, while myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of clonal hematologic disorders characterized by ineffective hematopoiesis. Some studies suggest a relationship between MDS and BD, especially intestinal BD, and trisomy 8 seems to play an important role in both diseases. The presence of trisomy 8 is thought to be related to the intestinal involvement of BD. Here, we presented a case with the coexistence of intestinal BD, MDS, and trisomy 8.

**Keywords:** Behçet's disease, myelodysplastic syndrome, trisomy 8

## Giriş

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral aftlar, genital ülserler, deri lezyonları, üveit, eklem, santral sinir sistemi, gastrointestinal ve vasküler tutulumla karakterize, multisistemik, enflamatuvar bir hastalıktır. İntestinal Behçet, intestinal lümeninde ülserasyonlar ve gastrointestinal semptomlarla karakterizedir. Basit bir ülserden hayatı tehdit edebilecek kanama ve perforasyona kadar geniş spektrumda tutulum gösterebilir, ayrıca refrakter ve immünoşüpresif tedaviye dirençli durumlar da görülebilir.

Myelodisplastik sendrom (MDS) kemik iliğinde hematopoetik hücrelerin bozulmuş üretimi, maturasyon yetersizliği ve periferik kanda sitopenilere sebep olan bir klonal bozukluktur. MDS ve BH patogenezindeki bazı genler 8. kromozom tarafından kodlanmaktadır.<sup>[1]</sup> Olgu

raporlarının analizi trizomi 8 ile intestinal Behçet ve MDS arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.<sup>[2]</sup> Burada MDS ile birlikte intestinal BH tanısı alan ve trizomi 8 pozitifliği olan bir olguyu sunuyoruz.

## Olgu Sunumu

Otuz dokuz yaşında erkek hasta 2 ay önce başlayan halsizlik, iştahsızlık, çabuk yorulma şikayetlerine ek olarak dilde, yanak iç mukozasında tekrarlayan oral aftlar ve 1 ay önce skrotumda 2 adet aftöz ülser gelişmesi nedeni ile başvurdu. Öyküsünde bilinen başka hastalığı yoktu. Muayenesinde çok sayıda oral aft, skrotumda yeni iyileşmiş skarlı 2 adet ülser ve aktif 1 adet skrotal ülseri vardı. Ateşi 37,7 derecedeydi. Her iki diz ve ayak bileğinde artalajileri vardı. Laboratuvarında hemoglobin 8,4 gr/dL, lökosit 1500 u/L,

## İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Erdal Bodakçı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 532 780 65 36 E-posta: drebodakci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0402-1525

Geliş Tarihi / Received: 19.02.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 11.05.2020

**Atıf / Cite this article as:** Bodakçı E, Yaşar Bilge NŞ, Andıç N, Kaşifoğlu T. Coexistence of gastrointestinal Behçet's disease, myelodysplastic syndrome and trisomy 8: A case report. Ulus Romatol Derg 2021;13(3):134-136

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

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



nötrofil 900 uL, trombosit sayısı 185 bin, C-reaktif protein (CRP) 118 mg/L (0-5,0) idi. HLA- B51 testi pozitif ve paterji testi negatif saptandı. Yatışı esnasında karın ağrısı gelişen hastaya çekilen kontrastlı abdomen bilgisayarlı tomografide terminal ileumda duvar kalınlığı saptandı ve kolonoskopi yapıldı. Kolonoskopide terminal ileumda 1 adet derin ülser görüldü (Resim 1). Histopatolojik incelemede non-spesifik enflamasyon saptandı. Ayırıcı tanıda tüberküloz için bakılan Quantiferon negatif, PPD 4 mm ve akciğer grafisi normal idi ve patolojisinde kazeifikasyon nekrozu yoktu. Crohn hastalığı açısından histolojisinde granülom yokluğu, kolonoskopide segmental tutulum ve perianal tutulumun olmaması ve genital ülserin varlığı ile bu tanıdan uzaklaşıldı. Terminal ileumdaki ülserin tek ve derin olması, bağırsağın diğer bölümlerinde lezyon olmaması, biyopside enflamatuvar barsak hastalıkları lehine bulguların yokluğu, eş zamanlı oral aft ve genital ülserin olması ile Behçet ilişkili intestinal ülser düşünüldü. BH düşünülen hastada anemi ve nötropeniyi açıklayacak enfeksiyöz ve otoimmün diğer sebepler (ANA ve ENA testleri negatif) saptanmadı. Yapılan kemik iliği biyopsisinde hipoplazi, diseritropoes ve megakaryositik displazi saptandı. Karyotip analizinde 47 XXY, +8 (trizomi) saptanan hastaya 2016 Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre MDS-MLD (myelodisplastik sendrom with multilineage dysplasia) ve IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System) skoru 1,9 olan MDS düşünüldü ve IPSS-R skoru düşük olması nedeni ile tedavisiz takip önerildi. Hastada mukokutanöz ve intestinal tutulumlu BH ile MDS birlikteliği düşünüldü. MDS için tedavi endikasyonu olmayan hastaya BH'nin intestinal tutulumu için metilprednisolon (MP) 60 mg/gün başlandı. Tedricen azaltıldı. Hastanın karın ağrısı ve skrotal ülseri geriledi. Bir ay sonraki kontrolünde CRP değeri 8 mg/L geriledi. Takiplerinde hemoglobin ve lökosit



**Resim 1.** Terminal ileumda derin ülser

değerleri benzer seyretmekte olup MDS için ek bir tedavi ihtiyacı henüz olmadı. Kontrol kolonoskopi için hasta onay vermediğinden yapılamadı. Hasta takibinin 10. ayında olup stabil seyretmektedir. MP 4 mg/gün ve kolşisin 1 mg/gün tedavisi ile takibi devam etmektedir.

## Tartışma

Literatürde yayınlanan önceki olgularda MDS ve BH'nin birlikte görülmeleri koincidental bir durum olarak yorumlanmaktaydı. Ancak son çalışmalar MDS zemininde otoimmün hastalıkların gelişebildiği ve özellikle de BH, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, relapsing polikondrit ve vaskülit gibi romatolojik hastalıkların sıklığının arttığı saptanmıştır.<sup>[3]</sup> Trizomi 8 alleli MDS hastalarındaki genetik bozuklukların %6,5-16,3'ünde pozitif görülürken, BH ve MDS birlikteliği olan hastalarda bu oran %73,7 olarak saptanmış olup oldukça yüksektir.<sup>[4,5]</sup> MDS ve BH olan hastaların çoğunda konvansiyonel immünoşüpresiflere dirençli gastrointestinal tutulum saptanmıştır.<sup>[2]</sup>

Literatürde BH semptomları ile komplike olan, çoğunluğu Japonya ve Çin'den bildirilen yaklaşık 54 trizomi 8 pozitif MDS olgusu saptanmıştır.<sup>[6,7]</sup> Öte yandan izole BH tanılı hastalarla karşılaştırıldığında, MDS ile birlikte BH olan hastaların daha sık gastrointestinal lezyonlara (%67,9'a karşı %15,5), daha az sıklıkta göz lezyonlarına (%11,1'e karşı %69,1) ve daha düşük HLA-B51 prevalansına (%36,7'ye karşı %54,9) sahip olduğu görülmektedir.<sup>[2]</sup> Bizim olgumuzda HLA B51 pozitif saptandı, ancak literatüre benzer şekilde göz tutulumu yoktu.

BH'de lökosit fonksiyonlarından kemotaksiste, süperoksid sentezinde ve enflamatuvar mediatörlerden IL-6, IL-8 ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) üretiminde artış görülür.<sup>[8]</sup> MDS ve BH patogeneğinde yer alan bazı genler 8. kromozom tarafından kodlanmaktadır. Bunlardan biri IL-7'yi kodlayan gen olup barsak epitelyal hücrelerinin üretimini ve proliferasyonunu sağlamaktayken trizomi 8 varlığında bu görevi yerine getiremediğinden akut ve ülserli kolitlerin oluşumuna sebep olmaktadır.<sup>[9]</sup> Literatürde önce MDS sonra BH ya da tersine önce BH sonra MDS tanısı alan hastalar olduğu gibi bizim hastamızda olduğu gibi eş zamanlı tanı alan olgular da mevcuttur.

MDS ve BH birlikteliğinde tedavide immünoşüpresif ajanların, özellikle steroid, siklosporin A ve TNF- $\alpha$  inhibitörleri kullanılmasının Behçet ilişkili klinik bulguları iyileştirdiği ve MDS ilişkili sitopenilere olumsuz etki etmediği görülmüştür. MDS ilişkili sitopeniden dolayı immünoşüpresif tedavinin kısıtlılığı söz konusu olmakta, özellikle de enfeksiyon sıklığının da artması bazı kısıtlılıklar oluşturmaktadır. Glukokortikoidlere dirençli MDS ve

BH benzeri özelliklere sahip hastalar, BH için kullanılan immünoşüpresif ajanlardan ziyade, MDS'ye yönelik tedavi yaklaşımlarından daha fazla fayda sağlayabilmektedirler.<sup>[10]</sup> MDS'li hastalarda hematopoetik kök hücre nakli ile Behçet ilişkili klinik bulguların da başarılı bir şekilde tedavi edildiği olgular bildirilmiştir.<sup>[11]</sup>

## Sonuç

BH sitopeninin beklenmediği klinik bir tablodur. Eğer sitopeni varsa öncelikli olarak MDS araştırılmalıdır. Ayrıca trizomi 8 için karyotip analizi yapılmalıdır. Tersine MDS tanısı olan bir hastada tekrarlayan oral aft, genital ülserler ve/veya intestinal ülser eşlik ediyorsa BH açısından değerlendirmelidir.

Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunda olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

## Kaynaklar

1. Sutherland GR, Baker E, Fernandez KE, et al. The gene for human interleukin 7 (IL-7) is at 8q12-13. *Hum Genet* 1989;82:371-2.

2. Tada Y, Koarada S, Haruta Y, Mitamura M, Ohta A, Nagasawa K. The association of Behçet's disease with myelodysplastic syndrome in Japan: a review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:(Suppl 42)S115-9.
3. Marisavljević D, Kraguljac N, Rolović Z. Immunologic abnormalities in myelodysplastic syndromes: clinical features and characteristics of the lymphoid population. *Med Oncol* 2006;23:385-91.
4. Chen G, Zeng W, Miyazato A, et al. Distinctive gene expression profiles of CD34 cells from patients with myelodysplastic syndrome characterized by specific chromosomal abnormalities. *Blood* 2004;104:4210-8.
5. Lin YC, Liang TH, Chang HN, Lin JS, Lin HY. Behçet disease associated with myelodysplastic syndrome. *J Clin Rheumatol* 2008;14:169-74.
6. Toyonaga T, Nakase H, Matsuura M, et al. Refractoriness of intestinal Behçet's disease with myelodysplastic syndrome involving trisomy 8 to medical therapies—our case experience and review of the literature. *Digestion* 2013;88:217-21.
7. Shen Y, Ma HF, Luo D, Cai JF, Zou J, Guan JL. High incidence of gastrointestinal ulceration and cytogenetic aberration of trisomy 8 as typical features of Behçet's disease associated with myelodysplastic syndrome: a series of 16 consecutive Chinese patients from the Shanghai Behçet's disease database and comparison with the literature. *Biomed Res Int* 2018;2018:8535091.
8. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Med J* 1997;38:350-8.
9. Watanabe M, Uveno Y, Yamazaki M, et al. Mucosal IL-7-mediated immune responses in chronic colitis-IL-7 transgenic mouse model. *Immunol Res* 1999;20:251-9.
10. Yilmaz U, Ar MC, Esatoglu SN, et al. How to treat myelodysplastic syndrome with clinical features resembling Behçet syndrome: a case-based systematic review. *Ann Hematol* 2020;99:1193-203.
11. Asano T, Sato S, Furuya MY, et al. Intestinal Behçet disease associated with myelodysplastic syndrome accompanying trisomy 8 successfully treated with abdominal surgery followed by hematopoietic stem cell transplantation: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17979. doi:10.1097/MD.0000000000017979.



# Sistemik lupus eritematosuzlu bir hastada soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi

Hemolytic anemia related to cold agglutinine in a patient with systemic lupus erythematosus

● Tahir Saygın Öğüt<sup>1</sup>, ● Ece Vural<sup>2</sup>, ● Bengisu Aslan<sup>1</sup>, ● Melis Dilbil<sup>1</sup>, ● Funda Erbasan<sup>1</sup>, ● Mustafa Ender Terzioğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

## Öz

Sistemik lupus eritematozus (SLE) otoimmün kronik enflamasyon ve otoantikörlerle karakterize, iyi bilinen bir hastalıktır. SLE hastalarının yaklaşık <%10'unda, bu otoantikörlere bağlı olarak otoimmün hemolitik anemi (OHA) gelişebilmektedir. SLE'ye bağlı OHA'lar genellikle sıcak tip antikörler aracılığıyla gelişirler. SLE'de soğuk antikör aracılı hemolitik anemi son derece nadir olup, genellikle glukokortikoid tedavisine yanıtıdır. Bu yazıda, steroid tedavisine iyi yanıt veren soğuk aglütinin hemolitik anemisi olan bir SLE olgusu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik lupus eritematozus, soğuk aglütinin, hemolitik anemi

## Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a well-known disease characterized by autoimmune chronic inflammation and autoantibodies. Autoimmune hemolytic anemia (AHA) may develop in <10% of SLE patients due to these autoantibodies. SLE-related AHAs usually develop through warm-type antibodies. Cold antibody-mediated haemolytic anemia in SLE is extremely rare and generally unresponsive to glucocorticoid therapy. In this article, a SLE case with cold agglutinin hemolytic anemia, who responded well to steroid treatment, is presented.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, cold agglutinin, hemolytic anemia

## Giriş

Sistemik lupus eritematozus (SLE), çok sayıda otoantikörün geliştiği, otoreaktif lenfositlerin etiyopatogeneizde önemli rol oynadığı multisistemik otoimmün bir hastalıktır. SLE'de anemi sık görülen bulgulardan biridir. Nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler ve kronik hastalık anemisi yanında direkt hastalığın bir komponenti olarak Coombs testi pozitif otoimmün hemolitik anemiler de gelişir. Ancak, SLE hastalarında soğuk aglütininlerle ilişkili hemolitik anemi çok nadirdir.<sup>[1]</sup> Soğuk aglütininler, lenfoma, multipl miyelom ve önemi belirsiz monoklonal gamopati gibi lenfoproliferatif hastalıklara sekonder olarak gelişir. Soğuk aglütininler bazen eritrositleri hedef alır ve hemolitik anemiye neden olur. Kortikosteroid tedavilerine iyi yanıt alınamayan bir hemolitik anemi türüdür. İmmünoşüpresif ve/veya sitotoksik tedavileri gerektirir.<sup>[2-4]</sup> Bu olgu takdiminde,

SLE'li bir hastada steroide iyi yanıt veren soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi olgusu paylaşılmıştır.

## Olgu Sunumu

Kırk dört yaşında kadın hasta, 19 yıl önce SLE tanısı aldı. Deri, eklem, böbrek, nörolojik tutulumları tespit edildi. Altı yıl önce intraserebral hemorajiye sekonder sol hemipleji gelişti. Antifosfolipid antikörleri pozitif olarak saptanan hasta steroid, immünoşüpresif ve antikoagülan tedaviler ile takip edildi. Aktif olarak hidroklorokin sülfat 2x200 mg, ramipril 2,5 mg/gün, levetirasetam 3x1000 mg/gün ve varfarin tedavisi almakta olan hasta halsizlik ve efor dispnesi şikayetiyle romatoloji departmanına başvurdu. Anamnezinde soğuk hava ile şikayetlerinde artış, akrosiyanoz veya raynaud fenomeni öyküsü yoktu. Tam kan sayımında hemoglobin 7,4 gr/dL, nötrofil 2270/mm<sup>3</sup>

## İletişim / Correspondence:

Asistan Tahir Saygın Öğüt, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye

Tel.: +90 242 249 64 80 E-posta: tahirsayginogut32@gmail.com ORCID ID: orcid.org/00000-0003-4189-3717

Geliş Tarihi / Received: 23.02.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 06.10.2021

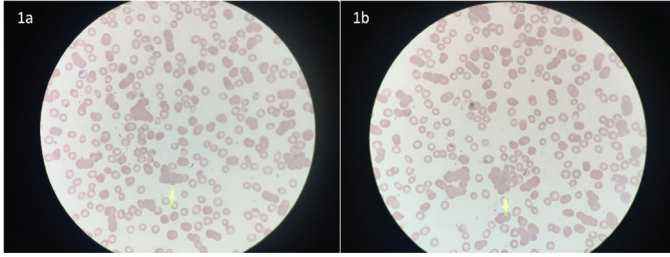
**Atıf / Cite this article as:** Öğüt TS, Vural E, Aslan B, Dilbil M, Erbasan F, Terzioğlu ME. Hemolytic anemia related to cold agglutinine in a patient with systemic lupus erythematosus. Ulus Romatol Derg 2021;13(3):137-139

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

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



ve trombosit  $105 \text{ bin/mm}^3$  olarak saptandı. Mevcut anemisi normokrom normositer anemi (MCV  $96 \text{ fL}$ , MCH:  $31 \text{ pg/hücre}$ ) ile uyumlu idi. Üç ay önce ki hemoglobin düzeyi  $11,6 \text{ gr/dL}$  olan hastanın laktat dehidrogenaz (LDH)  $503 \text{ u/L}$  (normal değeri  $120-246 \text{ u/L}$ ) olarak yüksek, bilirubin seviyeleri normal ve düzeltilmiş retikülosit oranı %2 olarak saptandı. Periferik yaymasında eritrositlerde yaygın aglütinasyon izlendi (Şekil 1). C3:  $0,49 \text{ g/dL}$  (normal aralık,  $0,81-1,57 \text{ g/dL}$ ), C4:  $0,12 \text{ g/dL}$  (normal aralık,  $0,13-0,39 \text{ g/dL}$ ), anti ds-DNA (IFA): negatif ve anti ds-DNA (EIA):  $373,9$  olarak bulundu. Ig G düzeyinin  $14,5 \text{ g/L}$  ( $5,5-14,4 \text{ g/L}$ ) olarak normal sınırın üzerinde olduğu görüldü. Böbrek fonksiyon testi ve 24 saatlik idrarda protein düzeyi normaldi.



**Şekil 1.** 1/100 büyütmede periferik yaymada aglütinasyon gösteren eritrositler (1a ve 1b)

Hastadan direkt Coombs testi ve soğuk aglütinin testi istendi. Direkt Coombs testi (++) , Ig G ve kompleman C3d ile negatifti. Soğuk aglütinin testinin pozitif (+++) olduğu görüldü. Hematoloji departmanı tarafından değerlendirilen hastaya soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi tanısı konuldu. Hasta için soğuk ortamdan kaçınma ve parenteral ürünlerin vücut sıcaklığına kadar ısıtılarak verilmesi planlandı. Hastaya pulse steroid tedavisi (metilprednizolon  $250 \text{ mg/gün}$  olmak üzere 3 gün süre ile) uygulandı ve sonrasında metilprednizolon  $60 \text{ mg/gün}$  per oral olarak devam edildi. Tedaviden bir hafta sonra hemoglobin seviyesinde artış ve LDH seviyesinde gerileme saptandı. Dirençli hemoliz olmadığı için intravenöz immünglobülin ve plazmaferez gibi diğer tedavilere ihtiyaç duyulmadı.

Soğuk aglütinin oluşumuna neden olabilecek lenfoproliferatif hastalık ve malignitelerin ekartasyonu için sistemik taramalar yapıldı. Jinekolojik ve meme muayenesi normal olarak değerlendirilirken, meme ultrasonografisi/mamografi ve sıvı bazlı sitolojide malignite ile ilişkili lezyon saptanmadı. Serum ve idrar immünfiksasyon elektroforezinde monoklonal bant izlenmedi. Tümör florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde karaciğerde segment 6'da  $14 \times 12 \text{ mm}$  boyutlu hipodens hipometabolik kistik lezyonlar dışında patolojik lezyon saptanmadı. Sonuç olarak yapılan

incelemelerde malignite ve lenfoproliferatif hastalık lehine bir bulgu tespit edilmedi. Metilprednizolon tedavisi 3 haftada bir  $4 \text{ mg/gün}$  olacak şekilde azaltımı sağlandı. Tedavinin 6. ayında hastanın hemoglobin seviyesi  $13 \text{ gr/dL}$  ölçüldü ve hemoliz bulgusu yoktu.

## Tartışma

Soğuk aglütinin hastalığı soğuğa maruziyet sonucu eritrositlerdeki karbonhidrat I antijenine karşı Ig M sınıfı antikorların oluşması ile karakterize bir hemolitik anemi türüdür.<sup>[2]</sup> Hemolitik anemi SLE hastalarının %10'unda görülür. SLE'de görülen hemolitik anemi sıcak tip antikorlar aracılığıyla gerçekleşir. SLE'de soğuk antikorlar aracılı hemolitik aneminin görülmesi son derece nadirdir.<sup>[1,5]</sup> Diğer enflamatuvar hastalıklarda da nadir olgular şeklinde soğuk aglütinin hastalığı izlenmiştir. Romatoid artrit, sistemik skleroz, polimiyaljiya romatika ve erişkin başlangıçlı Still hastalığı bu hastalıklar arasındadır.<sup>[6-9]</sup> Ayrıca soğuk aglütinin hastalığı enfeksiyöz hastalıklardan mikoplazma pnömonisi, EBV enfeksiyonları ve COVID-19 enfeksiyonu ile de ilişkilendirilmiştir.<sup>[10]</sup>

Glukokortikoidlere zayıf yanıt nedeniyle genellikle tedavide ek olarak immünosüpresif ilaçlar ve/veya sitotoksik ilaçlar kullanılır.<sup>[3,4]</sup> Rituksimab ve kriyofiltrasyon aferezi (özellikle akut formda) birincil tedavilere yanıt alınmadığında kullanılabilir diğer tedavi yaklaşımlarıdır.<sup>[11]</sup> Bizim olgumuz, hem SLE'de nadir görülen soğuk aglütinin hastalığının görülmesi ve hem de steroide hızlı yanıt vermesi nedeni ile oldukça ilginçtir.

## Sonuç

Özetle, soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi SLE'de çok nadir görülen bir ekstrasvasküler hemolitik anemi tipi olmasına rağmen, bu hasta grubunda görülen hemolitik anemi nedenleri arasında soğuk aglütinlerin de rol oynayabileceğinin unutulmaması gereklidir. Hastadan onam alınmıştır.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hastadan onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.S.Ö., E.V., B.A., M.D., F.E., M.E.T., Konsept: T.S.Ö., E.V., M.E.T., Dizayn: T.S.Ö., E.V., M.E.T., Veri Toplama veya İşleme: T.S.Ö., Analiz veya Yorumlama: T.S.Ö., E.V., M.E.T., Literatür Arama: T.S.Ö., Yazan: T.S.Ö., E.V.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

### Kaynaklar

1. Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis* 2006;65:144-8.
2. Pirofsky B. Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol* 1975;4:167-80.
3. Zaja F, Russo D, Fuga G, et al. Rituximab in a case of cold agglutinin, disease. *Br J Haematol* 2001;115:232-3.
4. Berentsen S, Tjonnfjord GE, Brudevold R, et al. Favourable response to therapy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in primary chronic cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2001;115:79-83.
5. Srinivasan N, Oswal A, Garg S, Nahar J, Gosmonova A, Nahar R. Cold agglutinin induced hemolysis in a newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2010;339:270-3.
6. Honne K, Nagashima T, Iwamoto M, Kamesaki T, Minota S. Glucocorticoid-responsive cold agglutinin disease in a patient with rheumatoid arthritis. *Case Rep Rheumatol* 2015;2015:823563. doi: 10.1155/2015/823563.
7. Oshima M, Maeda H, Morimoto K, Doi M, Kuwabara M. Low-titer cold agglutinin disease with systemic sclerosis. *Intern Med* 2004;43:139-42.
8. Nakamura H, Kamiya-Matsumoto K, Kawakami A, et al. A case of cold agglutinin disease in the course of treatment for polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol* 2009;19:427-30.
9. Guzzini F, Banfi L, Camerone G, Florio G, Garelli S. Cold agglutinin hemolytic anemia in a patient with adult-onset Still's disease. *Haematologica* 1990;75:467-9.
10. Jacobs J, Eichbaum Q. COVID-19 associated with severe autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion* 2021;61:635-40.
11. Kotani T, Takeuchi T, Kawasaki Y, et al. Successful treatment of cold agglutinin disease with anti-CD20 antibody (rituximab) in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2006;15:683-5.

# Familial Mediterranean fever patients with prominent musculoskeletal symptoms may be classified in a distinct subgroup

Kas-iskelet bulguları olan Ailevi Akdeniz ateşi hastaları farklı bir alt grupta sınıflanabilir

© Mehmet Engin Tezcan

Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Clinic of Rheumatology, İstanbul, Turkey

## Abstract

Some of Familial Mediterranean fever (FMF) patients suffer from several different musculoskeletal symptoms similar to spondyloarthropathy. Colchicine is generally ineffective in treating these symptoms, unlike its effects on serositis. Therefore, these patients can be classified into a different disease class: The musculoskeletal variant of FMF. Additionally, studies should be conducted on these patients to evaluate both the disease characteristics of this subgroup and treatment options for the variant.

**Keywords:** Familial Mediterranean fever, spondyloarthropathy, musculoskeletal symptoms

## Öz

Birçok Ailevi Akdeniz ateşi (AAA) hastası spondiloartropatide görülen tarzda farklı kas-iskelet sistemi semptomları gösterebilir. Kolşisin, genelde bu semptomların tedavisinde, serozit üzerindeki etkisine göre yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden kas-iskelet sistemi bulguları ön planda olan hastalar farklı bir alt grupta değerlendirilebilir: AAA'nın kas iskelet varyantı. Ek olarak, bu varyantın hastalık karakterlerini ve tedavi seçeneklerini belirleyecek çalışmaların organize edilmesi faydalı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Ailevi Akdeniz ateşi, spondiloartropati, kas-iskelet semptomları

## Dear Editor,

Familial Mediterranean fever (FMF) is an auto-inflammatory disease characterized by recurrent fever and serositis attacks.<sup>[1]</sup> Three quarters of the patients with FMF have some type of musculoskeletal symptoms.<sup>[2]</sup> Herein, there may be two distinct clinical spectrums in the FMF patients with musculoskeletal involvement. Firstly, some FMF patients may suffer from recurrent attacks of acute, non-erosive, self-resolving monoarthritis such as serositis attacks.<sup>[3]</sup> Others have musculoskeletal features, which are usually chronic and persistent. Here, 5% of patients may have permanent arthritis, especially in the large lower extremity joints.<sup>[4]</sup> In addition, other musculoskeletal features including sacroilitis, spinal involvement and enthesitis are not uncommon in FMF patients.<sup>[5,6]</sup> It was recently shown

that exertional leg pain is also a sign of lower extremity enthesitis.<sup>[7]</sup> All these musculoskeletal features are often found together and have been associated with more severe disease.<sup>[8]</sup> Therefore it would be speculated that, like Behçet syndrome,<sup>[9]</sup> FMF patients with pronounced musculoskeletal symptoms can be classified under the musculoskeletal or spondyloarthropathy (SpA) subgroup of the disease. In addition, there are many studies in the literature presenting patients with both FMF and SpA.<sup>[10,11]</sup> However, we do not currently know whether these patients are FMF patients with SpA or whether they suffer from FMF with predominant musculoskeletal features. Recently, it has been shown that ankylosing spondilitis (AS) patients with FMF have a different clinical picture than only AS patients.<sup>[12]</sup> Moreover, FMF patients with dominant musculoskeletal features have higher disease activity scores and more frequent, intense and

## İletişim / Correspondence:

Mehmet Engin Tezcan MD, Kartal Dr. Lütfi Kırdar City Hospital, Clinic of Rheumatology, İstanbul, Turkey  
Tel.: +90 216 458 30 00 E-posta: enginte@yaho.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1753-4936  
Geliş Tarihi / Received: 15.05.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 15.09.2021

**Atıf / Cite this article as:** Tezcan ME. Familial Mediterranean fever patients with prominent musculoskeletal symptoms may be classified in a distinct subgroup. Ulus Romatol Derg 2021;13(3):140-146

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

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



longer serositis attacks although these are not SpA signs.<sup>[8]</sup> Also, FMF patients with SpA findings have lower frequency of HLAB27 positivity as compared to SpA patients.<sup>[13]</sup> Lastly, FMF patients with AS have lower frequency of uveitis, as an example of extra articular features of SpA.<sup>[12]</sup> Therefore, I speculate that some FMF patients may have SpA-like phenotypes through the MHC class I type additive immune system.<sup>[14]</sup> According to several studies, M694 V mutations are the most frequent MEFV mutations in FMF patients with SpA findings or SpA diagnosis.<sup>[11,15]</sup> Since colchicine is not always successful in treating musculoskeletal symptoms of FMF, other treatment options may be considered early in these patients. According to EULAR recommendations for the management of FMF, disease modifying anti-rheumatic drugs, intra-articular steroid injections and biologics may be applied to the patients with chronic arthritis.<sup>[16]</sup> Therefore, those drugs may be administered to the patients with musculoskeletal features. Additionally, studies on FMF have been conducted on the whole group, without focusing on FMF patients with specific disease characteristics such as musculoskeletal symptoms. In addition, definitions of colchicine resistance do not include musculoskeletal features that are unresponsive to colchicine.<sup>[9]</sup> Therefore, studies focusing on this FMF subgroup are needed to establish the treatment approach for musculoskeletal features of FMF patients.

### Ethic

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

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

### References

1. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
2. Borman P, Gokoglu F, Tasbas O, Yilmaz M, and Yorgancioglu ZR. Familial Mediterranean fever-related spondyloarthropathy. *Singapore Med J* 2009;50:e116-9.
3. Mattiassich G, Semlitsch G, Nadler K, Rainer F. Familial Mediterranean fever without fever as a cause of monoarthritis. *BMJ Case Rep* 2013;2013:bcr2012008395. doi: 10.1136/bcr-2012-008395.
4. Bodur H, Ucan H, Seckin S, Seckin U, Gunduz OH. Protracted familial Mediterranean fever arthritis. *Rheumatol Int* 1999;19:71-3.
5. Aydin F, Ozcakar ZB, Cakar N, et al. Sacroiliitis in Children With Familial Mediterranean Fever. *J Clin Rheumatol* 2019;25:69-73.
6. Tufan A, Mercan R, Tezcan ME, et al. Enthesopathy in patients with familial Mediterranean fever: increased prevalence in M694 V variant. *Rheumatol Int* 2013;33:1933-7.
7. Eshed I, Rosman Y, Livneh A, et al. Exertional leg pain in familial Mediterranean fever: a manifestation of an underlying enthesopathy and a marker of more severe disease. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3221-6.
8. Sen N, Yilmaz M, Mercan R, et al. Enthesitis may be one of the signs of severe disease in familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 202;40:1479-85.
9. Tunc R, Keyman E, Melikoglu M, Fresko I, Yazici H. Target organ associations in Turkish patients with Behcet's disease: a cross sectional study by exploratory factor analysis. *J Rheumatol* 2002;29:2393-6.
10. Yildiz M, Adrovic A, Tasdemir E, et al. Evaluation of co-existing diseases in children with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* 2020;40:57-64.
11. Atas N, Armagan B, Bodakci E, et al. Familial Mediterranean fever is associated with a wide spectrum of inflammatory disorders: results from a large cohort study. *Rheumatol Int* 2020;40:41-8.
12. 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. doi: 10.1111/ijcp.13645.
13. Sonmez HE, Batu ED, Demir S, Bilginer Y, Ozen S. Comparison of patients with familial Mediterranean fever accompanied with sacroiliitis and patients with juvenile spondyloarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl 108):124-7.
14. Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, et al. FMF is associated with a wide spectrum of MHC class I- and allied SpA disorders but not with classical MHC class II-associated autoimmune disease: insights from a large cohort study. *Front Immunol* 2019;10:2733.
15. Ozer E, Seker D, Taner E, et al. The frequency of juvenile spondyloarthropathies in childhood familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36:141-5.
16. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2016;75:644-51.

Alper Sarı

Amra Adroviç

Ayten Yazıcı

Berkan Armağan

Ediz Hüseyin Dalkılıç

Figen Yargucu Zihni

Handan Yarkan

İsmail Sarı

Kenan Barut

Mehmet Ali Balcı

Melike Kalfa Ersoy

Metin Özgen

Neslihan Yılmaz

Süleyman Serdar Koca

Timuçin Kaşifoğlu

Veli Yazısız

Yasemin Yalçinkaya

Abdurrahman Tufan.....	59	Gizem Ayan .....	107
Ahmet Can Çiftçi .....	116	Gökhan Sargın.....	85
Ahmet Çayakar .....	73	Gözde Kübra Yardımcı .....	107
Ahmet Gül .....	100, 116	Gülşah Atbiner Eroğlu .....	59
Ahmet Karataş .....	22	Güllü Sandal Uzun .....	107
Ahmet Kor .....	129	Gülşah Atbiner Eroğlu .....	59
Akif Can Güler .....	88	Günşah Şahin.....	94
Ali Akdoğan .....	107	Hakan Alkan .....	66
Ali İhsan Ertenli .....	107	Hakan Apaydın .....	129
Alper Sarı .....	107	Hakan Babaoğlu .....	59
Asena Ayça Özdemir .....	94	Haner Direskeneli .....	0
Aşkın Ateş .....	6	Hasan Satış.....	59
Aslıhan Avanoğlu Güler .....	59	Hava Demirhan .....	17
Bahar Artım Esen .....	100, 116	Hazan Karadeniz .....	59
Başak Sayınalp .....	88	İsmail Sarı .....	47
Bayram Farisoğulları .....	107	Levent Kılıç .....	107
Bengisu Aslan.....	137	Leyla Didem Kozacı.....	47
Berkan Armağan .....	107	Mahdume Lale Öçal.....	116
Berna Göker .....	59	Mahmude Lale Öçal.....	100
Burak Öz.....	22	Maide Özel .....	6
Burcu Candemir .....	59	Mehmet Akif Öztürk .....	59
Cengiz Korkmaz.....	17	Mehmet Engin Tezcan .....	140
Çağrı Burak Uğurlu.....	116	Melda Ulaş Güncan.....	1
Çiğdem Çetin .....	116	Melis Dilbil.....	137
Didem Şahin Eroğlu.....	6	Muammer Topaloğlu .....	12
Döndü Üsküdar Cansu.....	17	Müçteba Enes Yayla .....	6
Ece Vural .....	137	Murat Bektaş.....	116
Eda Otman Akat .....	29	Murat İnanç .....	100, 116
Elif Dinçses Nas .....	91	Murat Keser.....	47
Emine Duran .....	107	Murat Torgutalp .....	6, 59
Emine Duygu Ersözlü.....	1	Mustafa Ender Terzioğlu.....	137
Emre Bilgin.....	88, 107, 121	Mustafa Gür.....	22
Erdal Bodakçı .....	134	Mustafa Özmen .....	29
Ertuğrul Çağrı Bölek.....	107	Muzaffer Bilgin.....	54
Fatih Kemik .....	116	Nazife Şule Yaşar Bilge .....	134
Fatoş Önen .....	47	Necati Günay.....	47
Firdevs Ulutaş.....	12	Neslihan Andıç .....	134
Funda Erbasan.....	137	Nevbahar Akçar Değirmenci .....	17

Nihat Hüseyinsinoğlu .....	100	Serdar Sezer .....	6
Nuh Ataş .....	59	Seval Sarıkaya .....	85
Numune Aliyeva .....	100	Sevgi Öztürk .....	47
Nuran Sabir .....	12	Süleyman Serdar Koca .....	22
Orhan Güvener .....	94	Şükran Erten .....	129
Ömer Karadağ .....	107	Şükrü Saygın Demir .....	17
Özge Ayfer Öntürk .....	54	Şule Apraş Bilgen .....	107
Özlem Pehlivan .....	100	Şule Yaşar Bilge .....	54
Pınar Çetin .....	47	Tahir Saygın Öğüt .....	137
Pınar Müge Sarıkaya .....	94	Tahsin Murat Turgay .....	6
Rabia Pişkin Sağır .....	22	Taşkın Şentürk .....	85
Reyhan Bilici Salman .....	59	Timuçin Kaşifoğlu .....	54, 134
Sedat Kiraz .....	107	Tuncer Temel .....	17
Sema Kaynak Güvener .....	94	Uğur Karasu .....	12, 66
Semih Gülle .....	47	Umut Kalyoncu .....	88, 107, 121
Shirkhan Amikishiyev .....	100	Veli Çobankara .....	12, 66
Şeminur Haznedaroğlu .....	59	Yasemin Yalçinkaya .....	100, 116
Sercan Gücenmez .....	29	Zehra Özsoy .....	107
Serdal Uğurlu .....	91	Zeynep Küskü Kiraz .....	17
Serdar Kaymaz .....	12, 66		



Ailesel birliktelik/Familial association .....	85	İntestinal enflamasyon/Inflammatory bowel disease .....	17
Ailevi Akdeniz ateşi/Familial Mediterranean fever.....	140	İzlem/Follow-up .....	121
Akademik/Academic .....	1	Kadın cinsiyet/Female gender.....	100
Aksiyal spondiloartrit/Axial spondyloarthritis .....	100	Kadın/Woman.....	1
Ankilozan spondilit/Ankylosing spondylitis ...	17, 54, 59, 94, 116	Kalprotektin/Calprotectin.....	17
Ankilozan spondilit/Ankylosing spondylitis .....	6	Kardiyovasküler hastalık/Cardiovascular disease.....	47
Anksiyete/Anxiety.....	94	Kasiskelet semptomları/Musculoskeletal symptoms .....	140
Anti-IL17A monoklonal antikoru/Anti-IL17A monoclonal antibody .....	116	Kemik mineral dansitesi/Bone mineral density.....	59
Anti-TNF/Anti-TNF .....	116	Kırık riski/Fracture risk.....	59
Antinötrofil sitoplazmik antikor/Antineutrophil cytoplasmic antibody .....	88	Kortikosteroid/Corticosteroid .....	73
ASDAS/ASDAS.....	6	Kortizon/Cortisone .....	73
Bağ dokusu hastalığı/Connective tissue disease.....	29	Mean platelet volume/Ortalama trombosit hacmi .....	6
Bağ dokusu hastalıkları/Connective tissue diseases.....	22	Meme karsinomu/Breast carcinoma.....	129
BASDAİ/BASDAİ .....	6	MRG/MRI.....	12
bDMARD/bDMARDs.....	107	Myelodisplastik sendrom/Myelodysplastic syndrome .....	134
Behçet hastalığı/Behçet's disease .....	12, 134	Nazofarenks kanseri/Nasopharyngeal cancer.....	91
CRP/CRP .....	59	Obezite/Obesity .....	107
Depresyon/Depression.....	66, 94	Paraneoplastik/Paraneoplastic .....	91
Derleme/Review .....	88	PsA/PsA .....	47
Dermatomiyozi/Dermatomyositis.....	91	Psoriasis/Psoriasis.....	121
Enflamatuvar bağırsak hastalığı/Intestinal inflammation ..	17	Psöriatik artrit/Psoriatic arthritis.....	47, 107, 116, 121
Enflamatuvar biyobelirteç/Inflammatory biomarker .....	47	Pulmoner arteriyel hipertansiyon/Pulmonary arterial hypertension .....	29
Fetuin-A/Fetuin-A.....	47	Pulmoner hipertansiyon/Pulmonary hypertension .....	29
Genetik/Genetics .....	85	Radyografik aksiyel spondiloartrit/Radiographic axial spondyloarthritis.....	6
Gerçek hayat/Real-life.....	107	Romatolog/Rheumatologist.....	1
Glükokortikoid/Glucocorticoid.....	73	Sakroiliak eklem/Sacroiliac joint.....	12
Granümatöz mastit/Granulomatous mastitis .....	129	Sekukinumab/Secukinumab .....	116
Hemolitik anemi/Hemolytic anemia .....	137	Sistemik lupus eritematozus/Systemic lupus erythematosus..	137
HLA B-27/HLA B-27 .....	54	Sistemik skleroz/Systemic sclerosis.....	29
İdiopatik/Idiopathic.....	129	Skleroderma/Scleroderma.....	29
İdiopatik pulmoner fibroz/Idiopathic pulmonary fibrosis...22		Soğuk aglütinin/Cold agglutinin.....	137
İlaçta kalım/Retention rate.....	107	Sonuç ölçütleri/Outcome measures.....	107
İnterstisyel akciğer hastalığı/Interstitial lung disease .....	22	Spondiloartrit/Spondyloarthritis .....	54
		Spondyloarthropathy/Spondiloartropati .....	140

SSc/SSc .....	66	Trizomi 8/Trisomy 8 .....	134
Steroid kullanımı/Steroid usage .....	73	Ürolitiazis/Urolithiasis .....	17
Takayasu arteriti/Takayasu's arteritis .....	85	Yaşam kalitesi/Quality of life .....	66, 94
Tekrarlayan polikondrit/Relapsing polychondritis .....	88	Yaşlılık/Elderly .....	59
TNF inhibitörü/TNF inhibitors .....	100		