

Derginin önceki adı: RAED Dergisi / formerly RAED Journal

TRD TÜRKİYE
ROMATOLOJİ
DERNEĞİ

Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi

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

Cilt / Volume: 14 • Sayı / Issue: 3 • Aralık / December 2022

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



S. Özbek, 2016

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**
Yasemin Kabasakal

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Managing Editor
R. Haner Direskeneli

Editör / Editor

R. Haner Direskeneli

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

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2598-5806

Ömer Karadağ

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

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

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Umut Kalyoncu

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

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7129-2109

Gülen Hatemi

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

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

Türkiye Romatoloji Derneği (TRD) Yönetim Kurulu (2021-2023) / Turkish Society for Rheumatology Executive Committee (2021-2023)

Başkan / President

Yasemin Kabasakal, İzmir, Türkiye

Sayman / Treasurer

A. Merih Birlik, İzmir, Türkiye

Başkan Yardımcısı / Vice President

Fatoş Önen, 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, Ankara

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 Bıçakçıl, 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, Maryland, ABD

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 Şaday
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak
Emre Kurtulmuş

Project Coordinators

Aysel Balta

Gamze Aksoy

Gülşah Akın

Hatice Sever

Melike Eren

Özlem Çelik Çekil

Pınar Akpınar

Rabia Palazoğlu

Sümeyye Karadağ

Research&Development

Nihan Karamanlı

Digital Marketing Specialist

Ümit Topluoğlu

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: Son Sürat Daktilo Dijital Baskı Merkezi

Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.

Gayrettepe Mahallesi, Yıldızposta Caddesi, Evren Sitesi A Blok

No: 32 D: 1 - D: 3 34349 Beşiktaş, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 288 45 75

E-posta: info@sonsuratdaktilo.com

Basım Tarihi/Printing Date: Aralık 2022/December 2022

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 ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin** veritabanında indekslenmektedir.

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

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

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

Açık Erişim Politikası

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

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

Telif Hakları

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

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

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

Sekreteryaya, Gülay Koca

E-mail: romatolojidernegi@gmail.com

Adres: Türkiye Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği Kore Sehitleri Caddesi Onurgil İş Merkezi No:35/6 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



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, Turkish MEDLINE and Tübitak Ulakbim TR Index.**

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

Address: Türkiye Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği Kore Şehitleri Caddesi Onurgil İş Merkezi No:35/6 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



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. Dergimiz gönderilen yazıların herhangi bir aşamada, amaca yönelik bir yazılım aracılığıyla intihal açısından incelenebileceği hakkını saklı tutar. Bu amaçla intihale yönelik izinsiz alıntı ya da düzmece veriler, sahtecilik (tablo şekil ya da araştırma verilerinin uydurma ya da manipüle edilmiş olması) ve araştırmada uygunsuz insan ya da hayvan denekler kullanımına yönelik incelemeler söz konusu

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

Yazar Sorumluluğu

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

Hakem Sorumlulukları

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

Editör Sorumlulukları

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

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

YAYIN POLİTİKASI

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

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

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

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

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

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

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

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

GENEL KURALLAR

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

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

Sayfa 1: Başlık sayfası

Sayfa 2: Türkçe Başlık, Özet ve Anahtar Sözcükler

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

Sayfa 4 ve sonrası: Temel Metin

Sonraki sayfa: Kaynaklar

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

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

Başlık Sayfası

Başlık sayfasında aşağıdaki sıralama gözetilmelidir:

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

Türkçe Özet

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

İngilizce Özet

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

Temel Metin

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

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

Tablo, Şekil ve Resimler

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

Kaynaklar

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

Örnekler

Türkçe süreli yayın örneği:

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

Yabancı dilde süreli yayın örneği:

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

Elektronik dergide yayımlanan süreli yayın örneği:

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

Kitap bölümü örneği:

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

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

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

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

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

The article types in the journal are classified as below:

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

ETHICS & PEER-REVIEW

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

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

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

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

Research Ethics

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

Publication Ethics and Malpractice Statement

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

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

Author Responsibility

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

Reviewer Responsibilities

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

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

Editor Responsibilities

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

PUBLICATION POLICY

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

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

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

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

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

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

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

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

GENERAL RULES

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

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

Page 1: Title page

Page 2: Turkish Title, Abstract and Keywords

Page 3: Title, Abstract and Key Words in English

Page 4 and afterwards: Main Text

Next page: Resources

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

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

Title Page

The title page should be considered in the following order:

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

Turkish Abstract

The research articles should consist of the "Objectives", "Methods", "Results", and "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 Araştırmalar / Original Articles

- 112** **Deri tutulumu ile prezente olan sarkoidoz hastalarında klinik seyir deri tutulumu olmayan hastalarla benzer olabilir**
Clinical course in sarcoidosis patients presenting with cutaneous involvement may be similar to patients without cutaneous involvement
Nesrin Şen, Murat Kavas, Arzu Cennet Işık, Mehmet Engin Tezcan; İstanbul, Türkiye
- 117** **Cardiovascular risk assessment after anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis with Strain Echocardiography**
Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında anti-TNF tedavisi sonrası Strain Echo ile kardiyovasküler risk değerlendirmesi
Aslı Karadeniz Yönek, Akın Dayan, Gülsen Özen, Murat Sünbül, Mehmet Pamir Atagündüz, Nevsun İnanç; İstanbul, Turkey; Nebraska, USA
- 124** **Restless leg syndrome and sleep quality in granulomatosis with polyangiitis**
Granülomatöz polianjit hastalarında uyku kalitesi ve huzursuz bacak sendromu
Serdar Can Güven, Pınar Akyüz Dağlı, Selin Karacaoğlu, Berkan Armağan, Abdulsamet Erden, Orhan Küçükşahin, Ahmet Omma; Ankara, Turkey
- 131** **Plasma exchange therapy in ANCA-associated vasculitis: A single-center retrospective cohort study**
ANCA ile ilişkili vaskülitte plazma değişim tedavisi: Tek merkez retrospektif kohort çalışması
Yeşim Özgüler, Tümay Ak, Sinem Nihal Esatoğlu, Tuğrul Elverdi, Ahmet Emre Eşkazan, Serdal Uğurlu, Gülen Hatemi, Emire Seyahi, Melike Melikoğlu, İzzet Fresko, Muhlis Cem Ar, Vedat Hamuryudan; İstanbul, Turkey

Derleme / Review

- 137** **Takayasu arteritinde aktivite değerlendirmesi ve prognoz**
Disease activity and prognosis in Takayasu's arteritis
Sema Kaymaz Tahra, Fatma Alibaz Öner; İstanbul, Türkiye

Olgu Sunumları / Case Reports

- 146** **Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome; an underrecognized entity**
Tubulointerstisyel nefrit ve üveit (TINU) sendromu; az bilinen bir olgu
Reşit Yıldırım, Nazife Şule Yaşar Bilge, Timuçin Kaşifoğlu; Eskişehir, Turkey
- 150** **Intra-arterial angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia mimicking temporal arteritis: A case report and review of the literature**
Temporal arteritin nadir bir taklitçisi intra-arteriyel eozinofilik anjiyolenfoid hiperplazi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi
Songül İnce, Gözde Kurtuluş, Çiğdem Tokyol, Adem Ertürk; Afyonkarahisar, Turkey

Editöre Mektup / Letter to the Editor

- 155** **This is not only a question, but also an invitation; are rheumatologists "choosing wisely" in Turkey?**
Bu sadece bir soru değil, aynı zamanda bir davet; Türkiye'de romatologlar "akılcı seçimler" yapıyor mu?
Oğuz Abdullah Uyaroğlu; Ankara, Turkey

İndeks / Index

- 2022 Hakem Dizini / 2022 Referee Index
2022 Yazar Dizini / 2022 Author Index
2022 Konu Dizini / 2022 Subject Index

Ulusal
ROMATOLOJİ Dergisi
Journal of Turkish Society for Rheumatology

Deri tutulumu ile prezente olan sarkoidoz hastalarında klinik seyir deri tutulumu olmayan hastalarla benzer olabilir

Clinical course in sarcoidosis patients presenting with cutaneous involvement may be similar to patients without cutaneous involvement

● Nesrin Şen¹, ● Murat Kavas², ● Arzu Cennet Işık³, ● Mehmet Engin Tezcan¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Sarkoidozun ilk bulgusu deri lezyonları olabileceği gibi, başta akciğer olmak üzere diğer sistemik tutulumlarla da başlayabilir. Bu çalışmada; ilk bulgusu deri tutulumu olan sarkoidoz hastalarının klinik seyirleri ve sistemik tutulumlarının daha farklı olabileceğine dair hipotezimizi araştırdık.

Yöntem: Romatoloji polikliniğimize başvuran toplam 52 sarkoidoz tanılı hastanın yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, sistemde kayıtlı bulunan tanı anı anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyesi ve, akciğer tutulum bulguları kaydedildi. Deri bulgusu olan ve ilk deri tutulumu ile prezente olan hastaların demografik özellikleri ve klinik seyir ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 28'inde (%53,5) akciğer tutulumu ilk bulgu iken, 19'unda (%36,5) deri tutulumu ilk bulgu olarak tespit edildi. Hastaların 23'ünde (%44,2) hastalığın seyirinde herhangi bir dönemde deri tutulumu mevcuttu. En sık gözlenen deri tutulumu 9 hastada (%17,3) eritema nodozumdur. Deri bulgusu ile prezente olan hastalarda da demografik ve klinik bulgular, diğer hastalara göre anlamlı farklılık göstermedi. ACE düzeyi yüksek olan hasta sayısı deri tutulumu olmayan hastalarda, deri tutulumu olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Deri tutulumu ile prezente olan sarkoidoz hastalarında klinik seyir farklılık göstermese bile sarkoidozun kutanöz belirtilerini tanımak önemlidir. Kolaylıkla gözden kaçan, küçük ve asemptomatik lezyonlar sarkoidozun histopatolojik tanısını koymak için en uygun tutulum yeri olduğu için ayrıntılı fizik muayenenin önemli olduğunu vurgulamak isteriz.

Anahtar Kelimeler: Eritema nodosum, kutanöz, sarkoidoz

Abstract

Objective: Patients with sarcoidosis may present with cutaneous lesions or other systemic involvement, particularly pulmonary. In this study, we investigated our hypothesis that the clinical course of sarcoidosis patients who present with skin involvement be different.

Methods: Fifty-two sarcoidosis patients who applied to our rheumatology outpatient clinic were included in the study. Data on demographics, smoking status, angiotensin converting enzyme (ACE) level at the time of diagnosis, other organ involvement and lung involvement stages were collected. We then compared the clinical and demographic characteristics of patients with and without skin involvement and patients with skin involvement at first presentation, and others separately.

Results: While the initial involvement was lung involvement in 28 (53.5%) patients, 19 (36.5%) patients applied to the clinic with skin involvement as a presenting feature. In 23 (44.2%) patients, skin involvement was present at any time during the disease. In our study, the most common skin involvement was erythema nodosum observed in 9 patients (17.3%). Demographic and clinical findings of patients presenting with skin findings did not differ significantly from other patients. High ACE levels were more common in patients without skin involvement than in patients with skin involvement.

Conclusion: Even if the clinical course does not differ in sarcoidosis patients presenting with cutaneous involvement, it is important to recognize the cutaneous manifestations of sarcoidosis. We would like to emphasize that detailed physical examination is important, as easily overlooked, small and asymptomatic lesions are the most appropriate site for histopathological diagnosis of sarcoidosis.

Keywords: Erythema nodosum, cutaneous, sarcoidosis

İletişim / Correspondence:

Dr. Nesrin Şen, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 505 387 02 70 E-posta: sennes77@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0966-0075

Geliş Tarihi / Received: 07.05.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 14.09.2022

Atıf / Cite this article as: Şen N, Kavas M, Işık AC, Tezcan ME. Clinical course in sarcoidosis patients presenting with cutaneous involvement may be similar to patients without cutaneous involvement. Ulus Romatol Derg 2022;14(3):112-116

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2022 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Sarkoidoz etiyojisi tam olarak bilinmeyen, multi-sistemik granülomatöz bir hastalıktır. En sık akciğer ve intratorasik lenf nodlarında tutulum ile seyretmektedir.^[1] İkinci en yaygın tutulumu ise deri bulgularıdır. Kas-iskelet sistemi, göz, sinir sistemi, kardiyak, gastrointestinal ve endokrin tutulumları da hastalık seyrinde gözlenebilir.^[2]

Sarkoidoz ile ilişkili farklı deri lezyonları bildirilmiştir. En sık karşılaşılan deri lezyonu eritema nodozumdur (EN). Subkütan nodüller, pigmente lezyonlar ve lupus perniyo daha nadir gözlenen deri bulgularıdır.^[3] Sarkoidozda deri tutulumu sıklığı çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmesine rağmen, hastalığın seyrinde herhangi bir zamanda hastaların yaklaşık dörtte birinde görülebilir.^[4]

Sarkoidozda kötü prognoz ile ilişkili birçok demografik ve klinik özellik tanımlanmıştır. Etnik köken (özellikle Afro-Amerikan ve Afro-Karayip kökenleri), 40 yaş üstü semptom başlangıcı, lupus pernio, kronik üveit, sinonazal ve kemik tutulumları, santral sinir sistemi tutulumu, kardiyak tutulum, şiddetli hiperkalsemi, nefrokalsinoz ve akciğerde radyografik evre III ve IV tutulum sarkoidozda kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.^[5] İlk deri bulgularıyla başlayan sarkoidozun prognozu ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Sarkoidozun ilk bulgusu, deri lezyonları olabileceği gibi, başta akciğer olmak üzere diğer sistemik tutulumlarla da başlayabilir. Bu çalışmada ilk bulgusu deri tutulumu olan sarkoidoz hastalarının klinik seyirleri ve sistemik tutulumlarının, diğer tutulumlarla prezente olan hastalara göre daha farklı olabileceğine dair hipotezimizi araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Hastalar ve Çalışma Tasarımı

Bu çalışmada, 2019-2021 tarihleri arasında romatoloji polikliniğimize başvuran toplam 52 sarkoidoz tanılı, 18 yaş üzeri hastalar değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, sistemde kayıtlı bulunan tanı anı anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyesi ve, akciğer tutulum bulguları değerlendirildi.^[6] Hastalardan aktif malignitesi olanlar, gebeler, emzirenler, ek enflamatuvar romatizmal hastalık tanısı olanlar ve primer deri hastalıkları bulunanlar dışlandı.

Çalışmamızda klinik seyir açısından sonlanım noktaları sarkoidoza bağlı sistemik tutulumların sıklığı ve akciğer tutulumu halinde tutulum evreleri olarak belirlendi.

Deri ve diğer sistemik tutulum bulguları sorgulama, fizik muayene ve hastane kayıt verilerindeki bilgilere göre kaydedildi. Hastalığın klinik seyrinde akciğer tutulumu evreleri ve diğer sistemik tutulum varlıkları değerlendirildi.

Çalışmamızda öncelikle deri bulgusu olan hastaların demografik özellikleri, deri tutulumları ve klinik seyir ile ilişkisi değerlendirildi. Takiben deri tutulumu ile prezente olan hastaların klinik özelliklerini deri tutulumu olmayan veya tanı sonrası deri bulgusu gözlenen hastalarla karşılaştırarak hipotezimizi sınadık.

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay tarihi: 11/03/2020, karar no: 2020/514/173/4) ve Helsinki Deklarasyonu'na göre yürütüldü.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada SPSS Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak verilerin istatistiksel analizi yapıldı. Devamlı verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizde normal dağılım gösteren veriler ortalama ve standart sapma ile, çarpık dağılım gösterenler ortanca ve çeyrekler arası aralık (%25-75) ile ve dikotomal veriler ise yüzde (%) dağılımlarla değerlendirildi. Devamlı değişkenler için dağılıma göre Mann-Whitney U testi veya t-testi, kategorik değişkenler için ise ki-kare testi (veya Fisher's Exact test) karşılaştırmalarda kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların 45'i (%86,5) kadındı. Yaş ortalaması 47,5±9,7 yıl, yaş aralığı 25-67 yıl olarak bulundu. İlk bulgu hastaların 28'inde (%53,5) akciğer tutulumu iken, 19'unda (%36,5) deri tutulumu olarak tespit edildi. Hastaların 23'ünde (%44,2) hastalığın seyrinde herhangi bir dönemde deri tutulumu mevcuttu. Hastalarda en sık tespit edilen deri tutulumu 9 hastada (%17,3) gözlenen EN idi (Tablo 1).

Hastalık seyrinde herhangi bir zamanda deri tutulumu olan hastalar ile deri tutulumu bulunmayan hastalar arasında demografik özellikler, akciğer tutulum evreleri ve tedavi özellikleri açısından anlamlı farklılıkların olmadığı saptandı. Bu grupta da en sık evre 2 ve evre 3 akciğer tutulumu

Tablo 1. Deri tutulum tipleri ve görülme sıklığı

Tutumum tipi	Görülme sıklığı n=52 (%)
Eritema nodozum (EN)	9 (17,3)
Subkütan nodül	3 (5,8)
Papül-papülonodüler lezyon	5 (9,6)
EN+ papül-papülonodüler lezyon	3 (5,8)
EN+ subkütan nodül	1 (1,9)
Diskoid lupus	1 (1,9)
Pannikülit	1 (1,9)

gözlendi. Deri tutulumu olan hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı halde lenf nodu tutulumu daha fazla gözlendi (Tablo 2). Benzer şekilde deri bulgusu ile prezente olan hastalarda da demografik ve klinik bulgular, diğer hastalara göre anlamlı bir farklılık göstermedi. Bu hastalarda evre 2 ve evre 3 akciğer tutulumu en sık gözlendi (Tablo 3).

ACE testinin normal değerleri hastanemizde, 8-52 U/L arası olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda 44 hastanın

ACE seviyelerine bakıldı. ACE düzeyi yüksek olan hasta sayısı deri tutulumu olmayan hastalarda, deri tutulumu olanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla bulundu.

Tartışma

Deri tutulumu ile prezente olan hastaların klinik ve demografik özelliklerinin, ilk bulguları diğer organ tutulumu olan hastalarla karşılaştırıldığı bu çalışmamızda,

Tablo 2. Deri tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Deri tutulumu Var (n=23)	Deri tutulumu Yok (n=29)	p-değeri
Yaş (ortalama ± standart sapma)		46,4±9,4	48,4±10,0	0,27
Cinsiyet (K:E)		23 (21:2)	29 (24:5)	0,44
Sigara	İçmiyor	21 (%91,3)	27 (%93,1)	1
	İçiyor	2 (%8,7)	2 (%6,9)	
Akciğer tutulumu	Evre 0	2 (%8,7)	1 (%3,4)	0,21
	Evre 1	9 (%39,1)	6 (%20,7)	
	Evre 2	9 (%39,1)	13 (%44,8)	
	Evre 3	2 (%8,7)	3 (%10,3)	
	Evre 4	1 (%4,3)	2 (%6,9)	
	Bilinmeyen	0	4 (%13,8)	
	Yok	14 (%60,9)	24 (%82,8)	
Tedavi	Steroid	8 (%34,8)	5 (%17,2)	0,37
	Topikal tacrolimus	1 (%4,3)	0	
	Lenf nodu tutulumu	6 (%26,1)	3 (%10,3)	
Lakrimal bez tutulumu		0	1 (%3,4)	N/A
Tükrük bezi tutulumu		0	1 (%3,4)	N/A
ACE seviyesi yüksekliği		10	18	0,035

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, E: Erkek, K: Kadın

Tablo 3. İlk deri tutulumu olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri

		İlk deri tutulumu var (n=19)	İlk deri tutulumu yok (n=33)	p-değeri
Yaş (ortalama ± standart sapma)		46,2±9,7	48,3±9,8	0,27
Cinsiyet (K:E)		17:2	28:5	0,49
Sigara	İçmiyor	17 (%89,4)	31 (%93,1)	0,46
	İçiyor	2 (%10,6)	2 (%6,1)	
Akciğer tutulumu	Evre 0	1 (%5,3)	2 (%6,1)	0,15
	Evre 1	8 (%42,1)	7 (%21,2)	
	Evre 2	7 (%36,8)	15 (%45,5)	
	Evre 3	2 (%10,5)	3 (%9,1)	
	Evre 4	0	2 (%6,1)	
	Bilinmeyen	1 (%5,3)	4 (%12,1)	
	Yok	13 (%68,4)	25 (%75,8)	
Tedavi	Steroid	5 (%26,3)	8 (%24,2)	0,39
	Topikal tacrolimus	1 (%5,3)	0	
	Lenf nodu tutulumu	4 (%21,1)	5 (%15,2)	
Lakrimal bez tutulumu		0	1 (%3,0)	N/A
Tükrük bezi tutulumu		0	1 (%3,0)	N/A
ACE seviyesi yüksekliği		9	19	0,242

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim, K: Kadın, E: Erkek

deri tutulumu başlangıçlı hastalarda klinik ve demografik olarak bir farklılık olmayabileceğini gösterdik.

Sarkoidoz sistemik ve granüloamatöz karakterli bir hastalıktır. En sık akciğer tutulumu gözlenmektedir. Sarkoidozda deri tutulumu ikinci sıklıkta gözlenen sistemik bulgudur. Deri lezyonları spesifik ve spesifik olmayan olmak üzere iki grupta tanımlanmıştır. Spesifik lezyonlarda histopatolojik olarak granülom yapısı görülürken, spesifik olmayan lezyonlarda ise sarkoidal granüloamatöz izlenmektedir.^[7] EN en sık görülen ve spesifik olmayan lezyondur. Spesifik lezyonlar da yaygın görülen ve görülmeyen olmak üzere iki gruba ayrılır. Yaygın spesifik lezyonlar papül, papülonodüler lezyonlar, plaklar, lupus perniyo ve subkütan nodüldür. Yaygın olmayan spesifik lezyonlar ise iktiyosiform, atrofik-ülseratif eritroderma, alopesi, tırnak ve skar sarkoidozdur.^[8]

EN olguların yaklaşık %25'inde gelişen en yaygın non-spesifik lezyondur. Klinik olarak genellikle tibianın ön yüzüne yerleşen, iki taraflı ve 3-6 haftada ülserleşmeksizin kendiliğinden iyileşen, deriden kabarık, kırmızı ve sıcak, basmakla ağrılı deri nodülleridir.^[9] Çalışmamızda da en sık görülen deri lezyonu %17,3 görülme oranı ile EN'dir. Yapılan çalışmalarda EN'ye sahip hastaların iyi prognoza sahip olduğu ve spontan remisyona girdiği bildirilmiştir.^[10] Bizim çalışma grubumuzda ise deri bulgularının özelliklerinden bağımsız olarak, deri bulgusu olmayan hastalara göre akciğer tutulumu ve diğer sistemik tutulumlar açısından farklılık olmadığı gözlenmiştir. Aynı durum, ilk bulgusu deri tutulumu olan hasta grubu için de geçerli bulunmuştur.

Löfgren sendromu, sarkoidozun akut bir formudur. Hastalığın, genelde iyi prognoza sahip olan bir formudur.^[11] EN, bilateral hiler lenfadenopati ve artralji/artrit ile seyredir. Literatürde sarkoidoz hastalarının beşte birinde Löfgren sendromu tespit edilebileceği gösterilmiştir.^[3] Biz de çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastaların üçünde Löfgren sendromu saptadık. Bu hastalar deri bulgusu bulunan 23 hastanın %13'ünü oluşturmaktaydı. Bu hastaların hiçbirisi Löfgren sendromu ile prezente olmamıştı. Ayrıca, hastalarımızın yaklaşık üçte birinde (%36,5) kutanöz sarkoidoz hastalığın ilk belirtisiydi ve bu durum literatür verileriyle uyumlu bir bulguydu.^[4]

Marcova ve ark.^[12] 86 sarkoidoz olgusunu değerlendirdikleri çalışmada, makülopapüler döküntülerin subkütan lezyonların ve EN'nin, sistemik sarkoidozun akut formları ile ilişkili bularak iyi prognoz belirtisi olduğunu, plaklar ve lupus perniyonun ise sarkoidozun kronik formları ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ahmed ve Harshad^[10]

subkütan nodüllerin sistemik hastalıklar, özellikle bilateral hiler lenfadenopati ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Meyer-Gonzalez ve ark.^[13] ise subkütan nodülle başlayan üç olguda 1-12 ay içinde sistemik sarkoidoz bulgusunun geliştiğini ve genellikle şiddetli olmayan sistemik sarkoidoz formları ile ilişkili bulup kronik fibrotik hastalık ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise ilk deri bulgusu ile prezente olan hastaların, sistemik tutulum özellikleri ve akciğer tutulum evreleri açısından diğer hastalara göre benzer olduğu gözlenmiştir. Bu açıdan, deri bulgusu olan hastalarda sistemik tutulumun araştırılması ve takibinin yakın olarak yapılması uygun olacaktır.

Çalışmamızda ACE düzeyleri yüksek olan hasta sayısı, deri tutulumu olmayan hastalarda anlamlı olarak daha fazla bulundu. ACE, granüloamatöz epiteloid hücreler tarafından üretilmektedir ve sarkoidozda granülom yükü ile ilişkilidir.^[14] Sistemik tutulumu ön planda olan hastaların ACE düzeylerinin yüksek olmasını granülom yükünün fazla olmasıyla açıklayabiliriz. Dolayısıyla granülom yükü artmadan ve sistemik tutulum gelişmeden deri tutulumu ile erken tanı koymanın önemli olduğu kanısındayız.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Öncelikli olarak deri lezyonları romatolog gözüyle değerlendirilmiştir. Ek dermatoloji muayenesi yapılmamıştır. Bu sebeple papül, papülonodüler lezyonlar ve plaklar aynı grupta değerlendirilmiştir. Çalışmamız retrospektif özellikte olması nedeni ile, tespit ettiğimiz deri bulguları hastaların klinikleri dolayısıyla almakta olduğu tedavilerden etkilenmiş olabilir. Ayrıca veri kalitesi açısından, klinik sonlanım noktası olarak sistemik tutulum sıklıkları ve akciğer tutulumu evreleri ön planda değerlendirilmiştir.

Sonuç

Deri tutulumu ile prezente olan sarkoidoz hastalarında klinik seyir farklılık göstermese bile sarkoidozun kutanöz belirtilerini tanımak önemlidir; çünkü erken tanı için deri biyopsisi kolay erişilebilir ve basit bir yöntemdir. Gözden kaçan, küçük ve asemptomatik lezyonlar sarkoidozun histopatolojik tanısını koymak için en uygun tutulum yeri olduğu için ayrıntılı fizik muayenenin önemli olduğunu vurgulamak isteriz.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (onay tarihi: 11/03/2020, karar no: 2020/514/173/4) ve Helsinki Deklarasyonu'na göre yürütüldü.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

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

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Soto-Gomez N, Peters JI, Nambiar AM. Diagnosis and Management of Sarcoidosis. *Am Fam Physician* 2016;93:840-8.
2. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am* 2019;103:527-34.
3. Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C, et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1623-34.
4. Yanardag H, Tetikkurt C, Bilir M, Demirci S, Iscimen A. Diagnosis of cutaneous sarcoidosis; clinical and the prognostic significance of skin lesions. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:26.

5. Sève P, Pacheco Y, Durupt F, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells* 2021;10:766.
6. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J Suppl* 2001;32:56s-68s.
7. Dikicier BS. Cutaneous Sarcoidosis. *Güncel Dermatoloji Dergisi* 2018;3:33-43.
8. Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020;41:689-99.
9. Mert A. Eritema Nodosum: 9 yıllık Deneyim. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2002;33:47-59.
10. Ahmed I, Harshad SR. Subcutaneous sarcoidosis: is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease? *J Am Acad Dermatol* 2006;54:55-60.
11. Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome: human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:307-12.
12. Marcoval J, Mana J, Rubio M. Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:739-44.
13. Meyer-Gonzalez T, Suarez-Perez JA, Lopez-Navarro N, Hidalgo A, Herrera-Ceballos E. Subcutaneous sarcoidosis: a predictor of systemic disease? *Eur J Intern Med* 2011;22:e162-3.
14. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part II. Extracutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:719 e1-10; quiz 29-30.

Cardiovascular risk assessment after anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis with Strain Echocardiography

Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında anti-TNF tedavisi sonrası Strain Ekokardiyografi ile kardiyovasküler risk değerlendirmesi

Aslı Karadeniz Yönek¹, Akın Dayan², Gülsen Özen³, Murat Sünbül⁴, Mehmet Pamir Atagündüz⁵, Nevsun İnanç⁵

¹University of Health Sciences Turkey, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, İstanbul, Turkey

²University of Health Sciences Turkey, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Clinic of Family Medicine, İstanbul, Turkey

³University of Nebraska Medical Center, Nebraska, USA

⁴Marmara University Faculty of Medicine, Department of Cardiology, İstanbul, Turkey

⁵Marmara University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, İstanbul, Turkey

Abstract

Objective: The aim of this study was to investigate the effects of anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) agents on myocardial function and cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) patients receiving anti-TNF agents for inflammatory arthritis for six months by using standard and speckle tracking echocardiography.

Methods: The study was conducted on a group of 30 patients composed of 12 with RA and 18 with AS. Demographic, standard and speckle tracking echocardiographic data, disease activities, laboratory results related to our research were prospectively assessed.

Results: In the study, there was a statistically significant decrease in disease activity score, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index, Health Assessment Questionnaire, and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index scores and erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein values of patients with RA and AS in the sixth month of anti-TNF treatment. There was a decrease in left ventricular global longitudinal strain values assessed with speckle tracking echocardiography in the sixth month compared to the baseline and this difference was statistically significant.

Conclusion: Myocardial strain imaging might be useful in assessing the early development of cardiac failure in patients with high cardiovascular risk, such as patients with RA and AS.

Keywords: Tumor necrosis factor antagonist, cardiovascular risk, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis

Öz

Amaç: Çalışmanın amacı, romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) hastalarında, altı ay süreyle anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF) kullanımının miyokard fonksiyonu ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkilerini standart ve speckle tracking ekokardiyografi kullanarak araştırmaktır.

Yöntem: Çalışmaya 12 RA ve 18 AS olmak üzere toplam 30 hasta dahil edildi. Araştırmamızla ilgili demografik, standart ve speckle tracking ekokardiyografik veriler, hastalık aktiviteleri, laboratuvar sonuçları prospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmada anti-TNF tedavisinin altıncı ayında RA ve AS'li hastaların hastalık aktivite skoru, Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite indeksi, Sağlık Değerlendirme Anketi ve Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi skorlarında ve eritrosit sedimentasyon hızında, C-reaktif protein değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Speckle tracking ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ventrikül global longitudinal strain değerlerinde başlangıca kıyasla altıncı ayda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı.

Sonuç: Miyokardiyal strain görüntülemesi RA ve AS'li hastalar gibi yüksek kardiyovasküler riski olan hastalarda kalp yetmezliğinin erken gelişimini değerlendirmede yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Tümör nekroz faktör antagonist, kardiyovasküler risk, romatoid artrit, ankilozan spondilit

Correspondence / İletişim:

Aslı Karadeniz Yönek, University of Health Sciences Turkey, Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, İstanbul, Turkey

Phone: +90 532 511 84 84 E-mail: asli_karadeniz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8076-7783

Received / Geliş Tarihi: 27.05.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 09.10.2022

Cite this article as / Atıf: Karadeniz Yönek A, Dayan A, Özen G, Sünbül M, Atagündüz M, İnanç N. Cardiovascular risk assessment after anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis with Strain Echocardiography. Ulus Romatol Derg 2022;14(3):117-123

©Copyright 2022 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of the synovial joints and is the most common autoimmune arthritis.^[1] Ankylosing spondylitis (AS) is the most common subtype of spondyloarthropathy and is a chronic inflammatory disease associated with human leukocyte antigen-B27. The prevalence of cardiovascular events, including all grades of atherogenesis from endothelial dysfunction, arterial plaque, thickness in the endothelium, and non-fatal myocardial infarction to stroke, is high in patients with RA and AS.^[2-4] Increased cardiovascular events in patients with RA and AS cannot be explained by smoking and other classical risk factors of cardiovascular disease (CVD). Inflammation in patients with RA and AS is considered to play a primary role in cardiovascular events. It has been revealed that the increased risk of CVD in patients, particularly myocardial infarction, increases before the diagnosis of the disease, and it is asserted that systemic inflammation causes atherosclerosis before joint damage. The incidence of cardiovascular events increases as the duration of disease extends in RA.^[5-9] Aortitis, conduction defects, valve regurgitation, and cardiomyopathy are among the cardiac complications in patients with AS.^[10]

Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) is the leading cytokine that promotes inflammation in RA and AS. TNF-alpha levels increase in the synovium and synovial fluid of patients with RA.^[11] High levels of inflammatory markers, such as TNF-alpha seem to be associated with the high number of diseased arteries and thereby the severity of coronary artery disease.^[12] It was observed that laboratory findings of inflammation decreased, local inflammation of sacroiliac and spinal joints monitored on magnetic resonance imaging (MRI) recovered and clinical activity of the disease rapidly decreased in patients with AS receiving infliximab, etanercept, or adalimumab (anti-TNF agents) treatment. Important improvements monitored on MRI are promising suggesting that these agents may change long-term structural and functional outcomes of AS.^[13-15] Although it is considered that anti-TNF treatment will decrease CVD in RA and patients with AS compared to standard treatment, the results in studies differ.^[16-19]

Myocardial strain imaging is an advanced echocardiographic method for measuring myocardial deformation during contraction and relaxation.^[20] Strain abnormalities have largely been defined for the diagnosis of CVD and are sensitive for the detection of systolic dysfunction in specific diseases causing clinical heart failure with preserved ejection fraction (EF).^[21,22] Therefore, an abnormal ventricular strain can be used as a marker of early and subclinical heart failure. In comparison to the controls, significantly lower strain values were observed in patients with RA without CVD.^[23]

The reason why patients with RA and AS were included in the study was that TNF-alpha is a common pathogenic cytokine for both inflammatory arthritis and anti-TNF drugs. This study analyzed the change in cardiovascular risk factors in patients with RA and AS after 6-month anti-TNF treatment and to assess EF, left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) with standard echocardiography and left ventricular global longitudinal strain (LVGLS) with strain echocardiography.

Materials and Methods

The Marmara University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee approved our study with protocol no 09.2012.0203 in 20.12.2012. The study group included 30 patients (12 RA, 18 AS) who were examined at the Rheumatology Outpatient Clinic of Marmara University between December 2012 and June 2014. Detailed informed consent was obtained from the patients. Twelve patients with RA met the criteria of the 2010 ACR/EULAR RA classification criteria, 18 patients with AS were selected according to ASAS criteria, and none of the patients used anti-TNF drugs before the study. All patients were assessed at the beginning of the treatment and in the 6th month of anti-TNF (infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab) treatment. Patients with cardiac failure, valvular heart disease, coronary artery disease, pulmonary disease, liver disease, and renal disease, and patients using cardiac medications were excluded from the study.

Patients' demographic data, characteristics of disease, symptoms, and duration of disease, extra-articular symptoms, classes of medications [disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD) or anti-TNF] were recorded. Also, comorbidities, cardiovascular risk factors such as diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, smoking, obesity, and body mass index were recorded. Patients' arterial blood pressure, electrocardiography (NihonKohden, Cardioflex, Japan-12 derivation ECG machine) findings, high-density lipoprotein (HDL), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL), total cholesterol, brain natriuretic peptide, and acute phase reactants [erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP)] were measured. Disease activity score (DAS)28 was used for patients with RA and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity index (BASDAI) was used for patients with AS to determine disease activities. Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) were used to determine the functional disability of RA and AS, respectively.

Standard and Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography

All patients underwent a complete transthoracic echocardiographic examination with a commercially available echocardiography device (Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) with the help of a single experienced cardiologist, who was not aware of the treatment status of the patient. Intrarater correlation analysis was performed to assess reliability.

Data were collected with a 3.5-MHz transducer at a depth of 16 cm in the parasternal and apical views (standard parasternal short-axis from midventricular level, apical long-axis, two-chamber, and four-chamber images). Standard M-mode, 2D, and color-coded tissue Doppler imaging (TDI) parameters were acquired during a breath-hold, stored in a cine loop format from three consecutive beats, and transferred to a work station for further offline analysis (Echo PAC 6.1; GE Vingmed Ultrasound AS). Gain settings, filters, and pulse repetitive frequency were adapted to optimize color saturation, and a color Doppler frame scanning rate of 100-140 Hz was used for color TDI images and grey scale images at a frame rate of 44-82 frames/s. Conventional echocardiographic parameters were measured according to the recent guidelines of the American Society of Echocardiography.^[24]

Apical four-chamber, two-chamber, and long-axis views were used for longitudinal strain analysis. End-systolic regions of interest were traced on the endocardial cavity (minimum cavity area) using a point-and-click approach with special care taken to adjust the tracking of all endocardial segments. Global longitudinal strain (GLS) was derived from the average of longitudinal strain values in the apical four-chamber, two-chamber, and long-axis views.

Statistical Analysis

NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) was used in statistical analysis. Variables were expressed as numbers and percentiles while descriptive statistics were used for numerical variables (mean, standard deviation, median, minimum, maximum). Fisher's Exact test was used to compare qualitative data, Paired Samples t-test was used for intra-group comparisons of normally distributed parameters, Wilcoxon Signed-Ranks test was used for intra-group comparisons of non-normally distributed parameters and reliability between GLS-1, GLS-2 was assessed by Cronbach's alpha. $P < 0.05$ was considered as a significant value.

Results

Patients' demographic characteristics, smoking history, treatments, and extra-articular involvement are given in Table 1 and Table 2.

Of the patients, 63.3% (n=19) used methotrexate, 80.0% (n=24) used one of the other DMARD and 56.7% (n=17) used steroid.

Comparison of data and laboratory findings after the 6-month treatment is shown in Table 3. Pulse rate, ESR, and CRP significantly decreased after 6 months compared to the beginning.

There was a significant decrease in HAQ, DAS28, BASDAI, and BASFI scores after 6-month anti-TNF treatment ($p=0.001$, $p=0.002$, $p=0.002$, and $p=0.028$ respectively) (Table 4).

The decrease observed in EF, LVEDD, and LVESD values 6 months after anti-TNF treatment was not

Table 1. Distribution of descriptive characteristics

(n=30)		Median (min-max)
Age		39 (21-62)
Disease duration		2.5 (1-24)
		n (%)
Gender	Male	18 (60)
	Female	12 (40)
Smoking history		14 (46.7)
Smoking (packs/years)		8.5 (1-40)
Active smoking		8 (26.7)
Hypertension		3 (10)
Diabetes mellitus		3 (10)
Hyperlipidemia		1 (3.3)

Non-parametric tests: Median (min-max) values were used. max: Maximum, min: Minimum

Table 2. Disease involvements and treatments

Diagnosis	RA	12 (40)
	Deformity-disability	2 (16.7)
	AS	18 (60)
	Axial involvement	17 (94.4)
	Peripheral arthritis	8 (44.4)
Extra-articular involvement	Enteropathy	1 (5.6)
		2 (6.7)
Uveitis		1 (50)
Keratoconjunctivitis sicca		1 (50)
Anti-TNF	INF	4 (13.3)
	ADA	17 (56.7)
	ETA	6 (20)
	GOLI	3 (10)

ADA: Adalimumab, anti-TNF: Anti-tumor necrosis factor, AS: Ankylosing spondylitis, ETA: Etanercept, GOLI: Golimumab, INF: Infliximab, RA: Rheumatoid arthritis

statistically significant ($p > 0.01$). When we evaluated intra correlation analysis for the GLS-1 and GLS-2 variables in our study, the correlation coefficient was found to be $r = 0.637$, which was statistically moderate reliable. Regarding strain echocardiographic parameters, the decrease observed in LVGLS in the sixth month compared to the pretreatment period was statistically significant ($p < 0.01$) (Table 5).

There was a negative but not statistically significant 31.8% correlation between LVGLS and CRP values at week 0 ($r = -0.318$; $p = 0.087$; $p > 0.05$) and no statistically significant correlation in terms of changes was observed after 6-month treatment ($p > 0.05$). There was no statistically significant correlation between LVGLS change after 6-month therapy and ESR changes observed in the same period ($p > 0.05$) (Table 6).

Table 3. Comparison of data and laboratory findings at months 0 and 6

	Median, (min-max)		p
	Month 0	Month 6	
BMI	27.15 (18.00-43.30)	26.35 (18.00-43.30)	0.796
Systolic	120.00 (80-140)	120.00 (80-160)	0.406
Diastolic	80.00 (60-95)	80.00 (60-100)	0.724
Pulse Rate	76.00 (61-96)	70.00 (47-104)	0.004**
LDL	103.00 (22-158)	102.50 (24-162)	0.489
HDL	45.50 (22-85)	47.50 (28-82)	0.273
TG	97 (43-432)	104.50 (26.00-263.00)	0.261
TG/HDL	2.26 (0.62-16.00)	2.01 (0.64-9.39)	0.199
ESR (n=29)	29 (2-96)	7 (1-48)	<0.001**
CRP	15.05 (0.10-128.00)	4.15 (0.20-78.90)	0.021*
ProBNP (n=27)	45 (10-198)	38 (5-197)	0.132

Non-parametric distribution: Wilcoxon Signed Ranks test was used. BMI: Body mass index, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, HDL: High-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein, max: Maximum, min: Minimum, ProBNP: Brain natriuretic peptide, TG: Triglyceride

Table 4. Assessments by HAQ, DAS28, BASDAI, and BASFI

	Month 0	Month 6	p
	Median (min-max)	Median (min-max)	
HAQ (n=30)	0.38 (0.00-2.00)	0.02 (0.00-1.09)	0.001**
DAS28 (n=12)	4.81 (3.67-7.18)	2.54 (1.12-3.00)	0.002**
BASDAI (n=18)	5.30 (0.60-8.50)	0.80 (0.00-6.70)	0.002**
BASFI (n=18)	15.00 (0.00-82.00)	1.00 (0.00-56.00)	0.028*

Wilcoxon signed rank test. * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, HAQ: Health Assessment Questionnaire, max: Maximum, min: Minimum

Table 5. Echo and strain values

n=30	Median (min-max)		p
	Month 0	Month 6	
EF	65.00 (51-75)	64.00 (55-75)	0.828
LVEDD	46.50 (37-54)	44.00 (39-57)	0.079
LVESD	29.00 (23-40)	28.00 (23-38)	0.170
LVGLS	21.40 (17.10-28.70)	18.60 (16.40-25.10)	0.001**

Wilcoxon Signed Ranks test. ** $p < 0.01$. EF: Ejection fraction, LVEDD: Left ventricular end-diastolic diameter, LVESD: Left ventricular end-systolic diameter, LVGLS: Left ventricular global longitudinal strain, max: Maximum, min: Minimum

Table 6. Correlation between LVGLS, CRP and ESR values

LVGLS	Month 0		Month 6		Difference	
	r^s	p	r^s	p	r^s	p
	CRP	-0.318	0.087	-0.048	0.801	-0.211
ESR	-0.159	0.401	0.045	0.816	-0.160	0.408

r^s : Spearman correlation coefficient, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, LVGLS: Left ventricular global longitudinal strain

Discussion

In the study, a significant decrease was observed in HAQ, DAS28, BASDAI and BASFI scores, pulse rate, CRP, and ESR after 6-month anti-TNF treatment. LVGLS, one of the strain echocardiographic parameters, was statistically and significantly decreased. No statistically significant change was recorded in EF, LVEDD, and LVESD values, and TG, LDL, HDL, and cholesterol levels.

Although an increased risk of CVD in patients with RA and AS is accepted as multifactorial, an important rate of this increase is considered to be associated with systemic inflammation. An increase in cytokines, such as TNF- α causes changes in vascular structures accelerating the atherosclerosis process including endothelial dysfunction, secondary dyslipidemia, and coagulation cascade activation. The early diagnosis of CVD in autoimmune diseases positively affects the long-term prognosis.^[25] TNF- α inhibition is considered to decrease the development of atherosclerosis and CVD.^[16]

Mathieu et al.^[26] stated on 34 patients with AS in a 14-week period that increased values of total and HDL cholesterol in patients receiving anti-TNF treatment did not affect the atherogenic index, which is a risk factor for cardiovascular events. There was no change in the TG and LDL-C values of the patients. Spanakis et al.^[27] stated on 60 patients (24 with RA, 26 with AS, and 10 with psoriatic arthritis) in 24 weeks that low but continuous increase in serum HDL cholesterol level in patients receiving infliximab treatment for one month may have a positive effect on decreasing the risk of CVD. It was reported in the study by Van Halm et al.^[28] that an increase in disease activity in patients with AS was associated with a decrease in lipid levels. The 30 mm increase in ESR in the first hour was associated with a 6% decrease in total cholesterol and an 11% decrease in HDL. The decrease in HDL cholesterol is nearly two times more than the decrease in total cholesterol and causes an atherogenic lipid profile. Kiortsis et al.^[29] reported in their study on 82 patients (50 with RA and 32 with AS) in a 6-month period that infliximab treatment had a neutral effect on lipid profile. This was because no significant change was recorded in the total cholesterol/HDL and TG/HDL ratios and in LDL and HDL cholesterol although TG and total cholesterol levels significantly increased. Cauza et al.^[30] reported in their study on 15 patients (7 with RA and 8 with Psoriatic arthritis) in the 6 weeks that there was an increase in TG levels of patients after infliximab treatment and a decrease in HDL values. No significant change was recorded in the total and LDL cholesterol levels. Popa et al.^[31] recorded an increase in total and HDL cholesterol levels with infliximab treatment in patients with RA in 2 weeks.

There were no significant changes in plasma concentrations of lipid fractions excluding TG after 6-month anti-TNF treatment. An increase was recorded in the total cholesterol and LDL-C values after one year of treatment.

Contrary to the study of Mathieu et al.^[26], in our study no statistically significant change was recorded in the HDL values of patients after six months anti-TNF treatment, which was similar to the study of Popa et al.^[31] In our study, there was no significant difference in TG values, which were different from the findings in the study by Popa et al.^[31]. When the lipid levels of the patients were assessed, no statistically significant difference was found in HDL, LDL, TG values in the 6th month of anti-TNF treatment.

There are studies on the standard echocardiography to assess the effect of anti-TNF drugs on cardiac failure. Kotyla et al.^[32] reported an increase in the left ventricular EF of patients after a 12-month anti-TNF treatment in their study on 23 patients with RA. In the study by Bragagni et al.^[19], a decrease was recorded in the systolic function of 9 patients with RA without cardiac pathology just after infliximab infusion. In the study by Curtis et al.^[33], 4,018 patients with RA and Crohn's disease were followed up for 18 months and no significant difference was found between patients receiving TNF- α antagonist drugs and those who did not receive, in terms of cardiac failure. Wolfe and Michaud^[34] reported in their study on 13,171 patients with RA that cardiac failure was less common in the group anti-TNF treatment group. In the study by Cole et al.^[35], there was no significant difference between groups receiving and not receiving anti-TNF treatment in terms of mortality and congestive cardiac failure. In the meta-analysis of Singh, biological agents and other treatment options were compared and no significant difference was found in the incidence rate of congestive cardiac failure.^[36] In our study, there was no statistically significant difference between the EF values of patients at the beginning and after 6 months of anti-TNF treatment.

An early assessment of ventricular dysfunction is important in patients with RA especially when starting anti-TNF treatment. Speckle tracking is a non-invasive screening technique for assessing early subclinical dysfunction that cannot be detected by the conventional echocardiography. Although there is no consensus on GLS values in studies on speckle tracking, echocardiography GLS values of patients with RA were lower than those of the healthy control group.

In our study, the clinical activity scores were improved following the biologics, however we noted a deterioration in GLS. In the assessment with standard echocardiography, no statistically significant difference was recorded in EF

and LVEDD six months after the treatment. Sitia et al.^[23] compared 20 patients with RA without CVD and 20 healthy controls and found no difference in EF in normal standard echocardiography after 4 months, but there was a significant decrease in left ventricular strain values. Ikonomidis et al.^[37] compared 46 patients with RA without CVD and 23 healthy controls and found a significant decrease in strain values in the RA group. In the same study, strain values of patients receiving the interleukin-1 antagonist (anakinra) and 30-day prednisolone treatment were compared and improvement was observed in the left ventricular strain value in the anakinra group. Vizzardì et al.^[38] found no change in the GLS value in their study on 13 patients with RA receiving anti-TNF treatment for 1 year. Baniaamam et al.^[39] found no changes in GLS and EF values after 6 months of anti-TNF treatment. The reason of the deterioration in GLS in our study may be due to the disease itself or anti-TNF therapy.

Study Limitations

Similar to our study, there were studies in which patients with RA and AS were evaluated together.^[27-29] The reason we included two groups in the study were to reach sufficient number of patients. The relatively small study sample may have obscured potentially significant results. The small number of patients (n=30), insufficient follow-up period, the evaluation of patients' echocardiographic values by a single cardiologist and heterogeneity of the patient group were the limitations of our study.

Conclusion

Assessment with myocardial strain imaging in addition to the standard echocardiography might be a useful method for the follow-up of patients with high cardiovascular risk, such as patients with RA and AS for the early development of cardiac failure.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Marmara University Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (approval number: 09.2012.0203, date: 20.12.2012).

Informed Consent: Detailed informed consent was obtained from the patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.P.A.,
Concept: A.K.Y., N.İ., Design: A.K.Y., A.D., N.İ., Data

Collection or Processing: A.K.Y., G.Ö., M.S., Analysis or Interpretation: A.K.Y., A.D., N.İ., Literature Search: A.K.Y., Writing: A.K.Y.

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

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

References

1. Symmons D, Turner G, Webb R, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:793-800.
2. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008;59:1690-7.
3. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-73.
4. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, et al. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:710-4.
5. Mirjafari H, Al-Husain A, Bruce IN. Cardiovascular risk factors in inflammatory arthritis. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:296-301.
6. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
7. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.
8. Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, et al. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2002;21:129-34.
9. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, et al. Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis* 2008;196:30612.
10. Moyssakis I, Gialafos E, Vassiliou VA, et al. Myocardial performance and aortic elasticity are impaired in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:216-21.
11. Visvanathan S, Rahman MU, Keystone E, et al. Association of serum markers with improvement in clinical response measures after treatment with golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving methotrexate: results from the GO-FORWARD study. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R211.
12. Budoff MJ. Point: Diabetic Patients and Coronary Calcium: Risk stratification, compliance, and plaque progression. *Diabetes Care* 2003;26:541-2.
13. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003;48:1126-36.
14. Krabbe S, Østergaard M, Eshed I, et al. Whole-body Magnetic Resonance Imaging in Axial Spondyloarthritis: Reduction of

- Sacroiliac, Spinal, and Enteseal Inflammation in a Placebo-controlled Trial of Adalimumab. *J Rheumatol* 2018;45:621-9.
15. Rudwaleit M, Baraliakos X, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging of the spine and the sacroiliac joints in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis during treatment with etanercept. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1305-10.
 16. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009;68:460-9.
 17. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1213-8.
 18. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667-77.
 19. Bragagni G, Lari F, Magenta G, Brogna R, Zoli G. Effetti del trattamento anti-Tumor Necrosis Factor-alpha con infliximab in pazienti non cardiopatici: valutazione ecocardiografica [Echocardiographic evaluation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab in patients without cardiac pathologies]. *Recenti Prog Med* 2010;101:289-92.
 20. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789-93.
 21. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1313-27.
 22. Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2009;15:782-9.
 23. Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, et al. Detection of preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiol* 2012;160:8-14.
 24. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1091-110.
 25. Van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, et al. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:3-7.
 26. Mathieu S, Dubost JJ, Tournadre A, et al. Effects of 14 weeks of TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2010;77:50-2.
 27. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol* 2006;33:2440-6.
 28. Van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJ, et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1473-7.
 29. Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD, et al. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:921-3.
 30. Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, et al. Intravenous anti TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:1004-7.
 31. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1503-7.
 32. Kotyla PJ, Owczarek A, Rakoczy J, et al. Infliximab treatment increases left ventricular ejection fraction in patients with rheumatoid arthritis: assessment of heart function by echocardiography, endothelin 1, interleukin 6, and NT-pro brain natriuretic peptide. *J Rheumatol* 2012;39:701-6.
 33. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1688-93.
 34. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305-11.
 35. Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int* 2007;27:369-73.
 36. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Diverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2011:CD008794.
 37. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. *Heart* 2009;95:1502-7.
 38. Vizzardi E, Cavazzana I, Franceschini F, et al. Left ventricular function in rheumatoid arthritis during anti-TNF- α treatment: a speckle tracking prospective echocardiographic study. *Monaldi Arch Chest Dis* 2016;84:716.
 39. Baniaamam M, Handoko ML, Agca R, et al. The Effect of Anti-TNF Therapy on Cardiac Function in Rheumatoid Arthritis: An Observational Study. *J Clin Med* 2020;9:3145.

Restless leg syndrome and sleep quality in granulomatosis with polyangiitis

Granülomatöz polianjit hastalarında uyku kalitesi ve huzursuz bacak sendromu

● Serdar Can Güven¹, ● Pınar Akyüz Dağlı¹, ● Selin Karacaoğlu², ● Berkan Armağan¹, ● Abdulsamet Erden³, ● Orhan Küçükşahin³, ● Ahmet Omma⁴

¹Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Rheumatology, Ankara, Turkey

²Ankara City Hospital, Clinic of Internal Medicine, Ankara, Turkey

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

⁴University of Health Sciences, Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Rheumatology, Ankara, Turkey

Abstract

Objective: We investigated the frequency and severity of restless leg syndrome (RLS) and sleep quality in granulomatosis with polyangiitis (GPA) patients.

Methods: A cross-sectional study was conducted on GPA patients. A control group was formed from patients of similar age and gender. Demographic, clinic and laboratory data were recorded. In the GPA group, disease activity was evaluated with Birmingham Vasculitis Activity score for Wegener Granulomatosis, disease-related damage by vasculitis damage index (VDI), quality of life (QoL) was by health assessment questionnaire (HAQ). In both groups, RLS diagnosis was confirmed and severity was measured according to the International Restless Legs Study Group criteria. Sleep quality was evaluated by the Pittsburgh Sleep Quality index (PSQI), sleepiness the Epworth Sleepiness scale, level of depression by the Beck Depression index (BDI).

Results: Out of total 55 GPA patients, 36 who could be reached and who agreed to participate and meet the inclusion criteria were enrolled. The control group comprised 35 subjects. Age and sex were similar between groups. The frequency of RLS was similar between groups (19.4% vs. 17.1%, p=0.802). RLS severity score was indifferent. PSQI and BDI scores were increased in GPA. When parameters in GPA patients with and without RLS were compared, no significant differences were observed except for the cardiovascular damage domain of VDI. RLS severity scores did not correlate with other parameters. PSQI scores had significantly correlated with HAQ and BDI.

Conclusion: The frequency of RLS was not increased in GPA compared with controls. Sleep quality was impaired and was observed to be related to worse QoL and higher scores for depression.

Keywords: Granulomatosis with polyangiitis, ANCA, restless leg syndrome, sleep quality

Öz

Amaç: Bu çalışmada, granülomatöz polianjit (GPA) hastalarında huzursuz bacak sendromu (HBS) sıklığının, şiddetinin ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Kliniğimizde takip edilen erişkin GPA hastaları kesitsel olarak çalışmaya dahil edildi. Benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip sağlıklı gönüllülerden bir kontrol grubu oluşturuldu. Demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri kaydedildi. Hasta grubunda hastalık aktivite düzeyi Birmingham Vaskülit Aktivite skoru-Wegener Granülomatozu (BVAS/WG), GPA ilişkili hasar vaskülit hasar indeksi (VHI), yaşam kalitesi Sağlık Değerlendirme Anketi (SDA) ile skorlandı. Her iki grupta HBS tanısı ve şiddeti Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu tanı ve hastalık şiddeti kriterlerine göre belirlendi. Uyku kalitesi, Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksi (PUKİ), uykululuk hali Epworth Uykululuk skalası, depresyon düzeyi Beck Depresyon indeksi (BDİ) ile ölçüldü.

Bulgular: Elli beş GPA hastasından ulaşılan, katılmayı kabul eden ve dışlama kriteri olmayan 36 hasta çalışmaya dahil edildi. Otuz beş sağlıklı gönüllüden kontrol grubu oluşturuldu. İki grup arasında yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark saptanmadı. GPA grubunda HBS sıklığı %19,4 kontrol grubunda %17,1 olarak saptandı (p=0,802). HBS şiddet skorları iki grup arasında anlamlı olarak farklı değildi. PUKİ ve BDİ skorları GPA grubunda daha yüksekti. HBS olan ve olmayan GPA hastaları karşılaştırıldığında BVAS/WG, VHI skorları benzerdi. VHI alt gruplarına bakıldığında sadece kardiyovasküler hasar HBS grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. HBS şiddet skorları ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanmazken, PUKİ ile BDİ ve SDA arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: GPA hastalarında HBS sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı artış göstermemekle beraber uyku kalitesi skorları GPA hastalarında daha kötü olarak izlendi, depresyon ve yaşam kalitesi bozukluğu ile ilişkili olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Granülomatöz polianjit, ANCA, huzursuz bacak sendromu, uyku kalitesi

Correspondence / İletişim:

Serdar Can Güven MD, Ankara City Hospital, Clinic of Rheumatology, Ankara, Turkey

Phone: +90 533 711 29 51 E-mail: drserdarguven@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1965-9756

Received / Geliş Tarihi: 16.08.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 16.10.2022

Cite this article as / Atıf: Güven SC, Akyüz Dağlı P, Karacaoğlu S, Armağan B, Erden A, Küçükşahin O, Omma A. Restless leg syndrome and sleep quality in granulomatosis with polyangiitis. Ulus Romatol Derg 2022;14(3):124-130

©Copyright 2022 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



Introduction

Granulomatosis with polyangiitis (GPA, formerly known as Wegener's granulomatosis) is an anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis (AAV), which affects various organ systems including the upper air ways, lungs, kidneys, nervous system, gastrointestinal system, and musculoskeletal system leading to mortality and varying degrees of morbidity, inevitably causing significant deterioration in the individual's quality of life (QoL).^[1,2] In chronic rheumatic conditions like GPA, in addition to disease-related organ damage, several other factors may contribute to altered QoL, such as socio-economic impairment, mood disorders, neurocognitive changes and hampered sleep quality.

Restless leg syndrome (RLS) is a neurologic disorder characterized by sensorimotor symptoms comprising unpleasant sensations and urgency to move the limbs occurring especially at rest and/or at night, predominantly affects the lower limbs, causing sleep disturbance even to the point of insomnia.^[3] RLS is a common disorder with an incidence of 5-15% in the general population.^[4,5] Several studies have investigated the frequency of RLS and effects on sleep quality in rheumatic disorders, indicating an increased incidence.^[6-13] However, the frequency of RLS and its impact on sleep quality and overall QoL in GPA are yet to be elucidated.

The impact of GPA on QoL has been demonstrated in various studies.^[2,14,15] Results from several studies imply that sleep quality may be a factor affecting overall QoL in AAV. In a systematic review of the literature, Mercuzot et al.^[15] identified sleep disturbances as one of the main aspects affecting the physical component scale of short form 36 in patients with AAV. Likewise, Basu et al.^[16] demonstrated that sleep disturbance is a factor strongly associated with physical and mental component scale scores in AAV. Accordingly, as a disorder significantly impairing sleep quality, RLS may be an overlooked comorbidity in GPA, further contributing to deteriorated QoL.

Here in this study, we investigated the frequency and severity of RLS and sleep quality in our GPA patients and their impact on QoL. We additionally evaluated patient characteristics, which may be related to RLS occurrence. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate RLS in GPA patients.

Materials and Methods

A cross-sectional, single-centre study was conducted in a cohort formed from adult patients who had been followed

up in our clinic with a diagnosis of GPA for at least 3 months. Patients of this cohort were either evaluated during follow-ups or reached via telephone and a visit was arranged upon consent to participate. Patients who did not meet the American College of Rheumatology 1990 Classification Criteria for Wegener's Granulomatosis or 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for GPA and patients who did not want to participate were excluded.^[17,18] A control group was formed of healthy volunteers with similar age and sex characteristics. Informed consent was obtained from all the participants.

Data regarding demographics, clinical characteristics, treatment history and active treatment agents were collected. The last value in the hospital database for each laboratory parameter was recorded. The disease activity was evaluated by the Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener Granulomatosis (BVAS/WG) while disease-related damage was measured by the Vasculitis Damage Index (VDI).^[19,20] Baseline Five Factor Scale (FFS) was calculated.^[21]

RLS diagnosis was made in accordance with the International Restless Legs Study Group (IRLSSG) Diagnostic Criteria for RLS.^[22] In subjects with a diagnosis of RLS, symptom severity was assessed by calculation of International RLS Rating Scale (IRLSRS) scores.^[23]

In GPA patients and healthy volunteers, sleep quality was evaluated by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), daytime sleepiness by the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the level of depression the Beck Depression Index (BDI).^[24-26] QoL was assessed by Health Assessment Questionnaire (HAQ) in GPA patients.^[27]

Statistical Analysis

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v22.0 was used to analyse data. Continuous variables were checked for normal distribution with Kolmogorov-Smirnov test and additionally with visual analyses by plots and histograms. According to normality, continuous variables were presented either with median [interquartile range (IQR) or minimum (min)-maximum (max)] or mean \pm standard deviation (SD). Mann-Whitney U or Students t-tests were used to compare continuous variables according to normality. Categorical variables were presented with numbers and percentages and compared by χ^2 test. Correlations between continuous and ordinal variables were investigated by Spearman's Rho. Correlations with a coefficient (r) between 0.5-0.7 considered moderate, ≥ 0.7 considered strong and < 0.5 considered weak. P-values ≤ 0.05 were considered statistically significant for all analyses.

Ethics approval (E1-22-2633) was obtained from institutional ethics committee. Accordingly, the study was conducted in the guidance of the ethical standards laid down by 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Results

Out of a total 55 GPA patients, 36 who could be reached, agreed to participate, and met the inclusion criteria were enrolled. The control group comprised 35 healthy subjects. Demographics of both groups and clinical characteristics of GPA patients are presented in Table 1. No significant differences between age, gender and body mass index were observed between the groups. Among GPA patients 69.4% had at least one comorbidity, with hypertension being the most common (33.3%). Median (min-max) VDI score was

1.0 (0.0-4.0) and BVAS/WG score was 1.0 (0.0-7.0) in the GPA group.

The number of patients with RLS according to the IRLSSG criteria was similar between GPA patients and control group (19.4% vs 17.1%, $p=0.802$). Among patients with the RLS, the severity score was also similar [median (IQR): 17.0 (17.0) vs 12.5 (11.8), $p=0.164$]. PSQI scores [median (IQR): 5.0 (4.8) vs 3.0 (4.0), $p=0.001$] and BDI scores [median (IQR): 12.0 (10.5) vs 4.0 (9.0), $p=0.003$] were significantly higher in GPA patients. ESS scores showed no significant difference among the groups (Table 2).

A comparison of demographics, clinical characteristics, baseline FFS, VDI and BVAS/WG scores and treatment history among GPA patients with and without RLS is

Table 1. Demographics and clinical characteristics of granulomatosis with polyangiitis patients and control subjects

	GPA n=36	Control n=35	p
Age, years, median (IQR)	51.0 (17.5)	46.0 (16.0)	0.455
Gender, male, number (%)	16 (44.4)	14 (40.0)	0.705
BMI, median (IQR)	27.5 (6.5)	26.6 (6.5)	0.675
Patients with ≥ 1 comorbidities, number (%)	25 (69.4)		
Comorbidities, number (%)			
Hypertension	12 (33.3)		
Chronic kidney disease	6 (16.7)		
End-stage renal disease	2 (5.6)		
Osteoporosis	5 (13.9)		
Diabetes	2 (5.6)		
Cataract	1 (2.8)		
Avascular necrosis	1 (2.8)		
Malignancy	2 (5.6)		
Coronary artery disease	1 (2.8)		
Other	14 (38.9)		
Active smokers, number (%)	4 (11.1)		
Time from symptom onset, months, median (IQR)	40.0 (68.0)		
Time from diagnosis, months, median (IQR)	36.0 (69.0)		
cANCA positivity in IFA, number (%)	22 (77.8)		
PR3 positivity in ELISA, number (%)	27 (75.0)		
VDI score, median (min-max)	1.0 (0.0-4.0)		
FFS at baseline, median (min-max)	0 (0.0-2.0)		
BVAS/WG, median (min-max)	1.0 (0.0-7.0)		
Treatments			
Glucocorticoids, ever users, number (%)	36 (100)		
CTX ever users, number (%)	25 (69.4)		
RTX ever users, number (%)	10 (27.8)		
MMF ever users, number (%)	6 (16.7)		
AZA ever users, number (%)	18 (50.0)		
MTX ever users, number (%)	10 (27.8)		

ANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibody, AZA: Azathioprine, BMI: Body mass index, BVAS/WG: Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, CTX: Cyclophosphamide, ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay, FFS: Five factor Scale, GPA: Granulomatosis with polyangiitis, IFA: Immunofluorescence assay, IQR: Interquartile range, MMF: Mycophenolate mofetil, MTX: Methotrexate, PR3: Proteinase 3, RTX: Rituximab, VDI: Vasculitis Damage Index

Table 2. Data regarding restless leg severity, sleep quality, sleepiness and depression in groups

	GPA n=36	Control n=35	p
Subjects with restless leg syndrome, number (%)	7 (19.4)	6 (17.1)	0.802
IRLSRS score, median (IQR)*	17.0 (17.0)	12.5 (11.8)	0.164
PSQI score, median (IQR)	5.0 (4.8)	3.0 (4.0)	0.001
ESS score, median (IQR)	2.5 (3.8)	3.0 (4.0)	0.852
BDI score, median (IQR)	12.0 (10.5)	4.0 (9.0)	0.003

*Calculated only in subjects with restless leg syndrome. BDI: Beck Depression Index, ESS: Epworth Sleepiness Scale, GPA: Granulomatosis with polyangiitis, IRLSRS: International Restless Legs Study Group Rating Scale, IQR: Interquartile range, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

presented in Table 3. No significant differences were observed except for cardiovascular damage domain of VDI between groups (14.3% vs 0%, $p=0.028$). Among laboratory parameters, the median ferritin level was lower and frequency of proteinuria was higher in patients with RLS, without reaching statistical significance (Table 3).

Restless leg severity scores did not significantly correlate with VDI, BVAS/WG, PSQI, BDI, HAQ and ESS scores (Table 4). PSQI scores significantly positively correlated with HAQ and BDI scores ($r=0.487$, $p=0.003$ and $r=0.457$, $p=0.005$, respectively). The mean \pm SD HAQ score was 0.19 ± 0.39 in the GPA group. When PSQI, BDI, ESS and HAQ scores were compared between GPA patients with and without RLS, no significant differences were observed ($p=0.505$, $p=0.480$, $p=0.206$, $p=0.165$, respectively).

Discussion

In our study, we observed a frequency of 19.4% for RLS in GPA patients, which was similar to the control group. PSQI scores indicate a significant impairment of sleep quality in the GPA group. PSQI scores correlated with BDI and HAQ, which may indicate the deteriorating effect of sleep impairment on mood and QoL. We did not observe such a correlation with RLS symptom severity in our patient population. No significant risk factor for the occurrence of RLS could be identified except for cardiovascular damage. Our results imply a similar effect of increased rates of renal and musculoskeletal damage without reaching statistical significance.

Increased rates of RLS under rheumatic conditions have been reported in various studies. The prevalence of RLS has been reported to be 14.3% and 19.1% among patients with rheumatic diseases.^[6-13,28-31] More specifically, a frequency of approximately 20-31% had been reported in rheumatoid arthritis, 30% in ankylosing spondylitis, 15-64% in psoriatic arthritis, 31-38% in lupus, 15% in Sjögren's disease, 41% in systemic sclerosis, and 29% in Behçet's syndrome.^[6,9-13,28-31] In two studies involving adults from our country originating from two different geographical regions, the prevalence of RLS was observed to be 3.4% and 5.5% in the

general population.^[32,33] We observed a frequency of 19.4% in our GPA patients, implying an increased prevalence compared to the general population with a similar rate as in other rheumatic diseases. However, when compared to our control group with similar age and gender characteristics, a significantly increased frequency was not observed.

The true etiology of RLS is yet to be fully clarified. Nevertheless, several factors have been demonstrated to be associated with the occurrence of RLS, such as age, gender, presence of comorbidities like iron deficiency, diabetes mellitus and nervous system disorders.^[32] Furthermore, immune system alterations have also been suggested to play a role in the development of RLS. In an immune-mediated clinical scenario-like GPA in various organ systems can be involved leading to significant deteriorations in QoL, disease-related damage, disease activity and long-term administration of immunosuppressants may also be related to the presence of RLS. In our study, when we compared the demographic and clinical characteristics of our GPA patients with and without RLS, we did not observe any significant differences between demographics, frequency of comorbidities and iron deficiency parameters. Regarding disease-related parameters, again no significant differences were observed in symptom duration, disease activity, overall disease-related damage and treatment regimens. When disease-related damage was investigated organ system wise, only cardiovascular damage was observed to be potentially related to RLS development and despite similar trend being observed with musculoskeletal and renal damage, it did not reach statistical significance. There are contradictory results in the literature regarding the risk of RLS occurrence among patients with cardiovascular disease. Several large population-based cohorts failed to demonstrate a relationship between RLS and cardiovascular disease.^[34] Yet, it has also been reported that there may be a time-dependent association between RLS and cardiovascular disease, particularly in patients with RLS symptoms over three years. However, our sample size is too small to demonstrate such time-dependent relation. Interestingly, none of the five patients with neuropsychiatric damage had symptoms of RLS.

Table 3. Clinical and laboratory characteristics of granulomatosis with polyangiitis patients with and without restless leg syndrome

	With RLS n=7	Without RLS n=29	p
Age, years, median (IQR)	50.0 (24.0)	51.0 (18.0)	0.387
Gender, male, number (%)	3 (42.9)	13 (44.8)	0.925
BMI, median (IQR)	27.9 (7.2)	26.8 (6.6)	0.789
Patients with ≥1 comorbidities, number (%)	6 (85.7)	19 (65.5)	0.298
Time from symptom onset, months, median (IQR)	27 (36)	48 (71)	0.387
BVAS/WG, median (min-max)	1.0 (0.0-3.0)	1.0 (0.0-7.0)	0.584
FFS at baseline, median (min-max)	0 (0.0-1.0)	0 (0.0-2.0)	0.410
VDI score, median (min-max)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-4.0)	0.318
Patients with involvement in VDI domains, number (%)			
Musculoskeletal	1 (14.3)	2 (6.9)	0.455
Skin/mucous membranes	0 (0)	1 (3.4)	0.638
Ocular	0 (0)	1 (3.4)	0.638
ENT	1 (14.3)	16 (55.2)	0.072
Pulmonary	0 (0)	0 (0)	
Cardiovascular	1 (14.3)	0 (0)	0.028
Peripheral vascular disease	0 (0)	1 (3.4)	0.638
Gastrointestinal	0 (0)	0 (0)	
Renal	2 (28.6)	5 (17.2)	0.395
Neuropsychiatric	0 (0)	5 (17.2)	0.262
Other	0 (0)	2 (6.9)	0.500
Treatments			
Glucocorticoids, ever users, number (%)	7 (100)	7 (100)	1.000
CTX ever users, number (%)	5 (71.4)	20 (68.9)	0.899
RTX ever users, number (%)	2 (28.6)	8 (27.6)	0.958
MMF ever users, number (%)	2 (28.6)	4 (13.8)	0.346
AZA ever users, number (%)	3 (42.9)	15 (51.7)	0.674
MTX ever users, number (%)	2 (28.6)	8 (27.6)	0.958
Laboratory parameters			
Haemoglobin, g/dL, median (IQR)	12.3 (1.9)	12.9 (1.7)	0.165
Serum iron, ug/dL, median (IQR)	49.0 (50.0)	54.0 (34.0)	0.257
Total iron binding capacity, ug/dL, median (IQR)	263.0 (108.0)	277.0 (110.0)	0.647
Serum ferritin, µg/L, median (IQR)	14.5 (349.4)	48.0 (380.5)	0.308
Patients with iron deficiency anaemia, number (%)	1 (14.3)	4 (13.8)	0.973
TSH, mU/L, median (IQR)	1.9 (0.7-2.2)	1.5 (0.1-3.4)	0.746
Free T4, ng/dL, median (IQR)	0.9 (0.8-1.0)	1.1 (0.0-1.3)	1.000
Patients with > 1+ proteinuria in urinalysis, number (%)	3 (42.9)	5 (17.2)	0.143

AZA: Azathioprine, BMI: Body mass index, BVAS/WG: Birmingham Vasculitis Activity Score for Wegener's Granulomatosis, CTX: Cyclophosphamide, ENT: Ear nose throat, FFS: Five factor Scale, IQR: Interquartile range, MMF: Mycophenolate mofetil, MTX: Methotrexate, RLS: Restless leg syndrome, RTX: Rituximab, TSH: Thyroid-stimulating hormone, VDI: Vasculitis Damage Index

Table 4. Correlations between IRLSRS, ESS, PSQI, BDI, HAQ scores and BVAS/WG, VDI scores in GPA patients

		IRLSRS	ESS	PSQI	BDI	HAQ	BVAS/WG	VDI
IRLSRS	r	1.000	0.207	0.157	0.116	0.294	0.094	-0.204
	p		0.227	0.359	0.502	0.081	0.586	0.246
ESS	r	0.207	1.000	0.253	0.305	0.309	0.041	-0.120
	p	0.227		0.137	0.071	0.067	0.813	0.500
PSQI	r	0.157	0.253	1.000	0.457	0.487	0.285	-0.287
	p	0.359	0.137		0.005	0.003	0.092	0.099

BDI: Beck Depression Index, BVAS/WG: Birmingham Vasculitis Activity score for Wegener's Granulomatosis, ESS: Epworth Sleepiness Scale, GPA: Granulomatosis with polyangiitis, HAQ: Health Assessment Questionnaire, IRLSRS: International Restless Legs Study Group Rating Scale, PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index, VDI: Vasculitis Damage Index

The impact of deprived sleep quality in AAV has been reported previously.^[15,16] RLS is a condition that strongly deteriorates sleep and eventually overall QoL.^[3] Our results demonstrated higher PSQI scores in GPA patients, suggesting impaired sleep quality in GPA. Furthermore, PSQI scores significantly correlated with worse HAQ and BDI scores, revealing the effects of impaired sleep on mood and QoL. However, none of the PSQI, ESS, HAQ, BDI scores had no significant differences between GPA patients with and without RLS. Additionally, IRLSRS scores did not correlate with PSQI, BDI, HAQ or ESS. Therefore, our results did not demonstrate significant effects of RLS on sleep quality, mood and QoL.

Study Limitations

There are several limitations to our study. Although we did not observe an increased frequency of RLS in GPA patients in comparison with healthy volunteers with demographics, small sample size hinders making more accurate assumptions regarding the true incidence of RLS in GPA. Furthermore, not all possible confounders could be evaluated, due to small sample size again. Lastly, electrophysiologic evaluation was not made in asymptomatic patients, therefore the presence of possible subclinical nerve and muscle impairment was not demonstrated.

Conclusion

All in all, in our study although the frequency of RLS was increased compared to literature reports involving the general population, we did not observe a significant difference from the healthy controls. However, sleep quality was impaired nevertheless. Although impaired sleep quality seemed to be related to worse QoL and higher scores for depression in the GPA group, our results did not demonstrate effects of RLS symptom severity on sleep quality, QoL or depression. We did not observe any significant risk factor for the occurrence of RLS, except for cardiovascular damage. A small sample size warrants cautious interpretation of our results, yet there is limited data in the literature for GPA patients regarding the impact of impaired sleep quality and RLS as a comorbidity on QoL. Larger studies are needed to further elucidate the prevalence and effects of RLS in GPA.

Ethics

Ethics Committee Approval: Ethics approval was obtained from institutional ethics committee (Ankara City Hospital - E1-22-2633).

Informed Consent: Informed consent was obtained from all the participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

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

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

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

References

1. Faurschou M, Sigaard L, Bjorner JB, Baslund B. Impaired health-related quality of life in patients treated for Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2010;37:2081-5.
2. Walsh M, Mukhtyar C, Mahr A, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1055-61.
3. Ekblom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med* 2009;266:419-31.
4. Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. *Sleep Breath* 2012;16:987-1007.
5. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16:283-95.
6. Sandikci SC, Colak S, Aydoğan Baykara R, et al. Evaluation of restless legs syndrome and sleep disorders in patients with psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 2019;78:987-95.
7. Demir S, Kucuk A, Altas M, Cure E. Restless Leg Syndrome and Sleep Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis and Its Relation with Anemia Parameters. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2021;64:137-44.
8. Urashima K, Ichinose K, Kondo H, Maeda T, Kawakami A, Ozawa H. The prevalence of insomnia and restless legs syndrome among Japanese outpatients with rheumatic disease: A cross-sectional study. *PLoS One* 2020;20;15:e0230273.
9. Kucuk A, Uslu AU, Yilmaz R, Salbas E, Solak Y, Tunc R. Relationship between prevalence and severity of restless legs syndrome and anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2017;20:469-73.
10. Theander L, Strombeck B, Mandl T, Theander E. Sleepiness or fatigue? Can we detect treatable causes of tiredness in primary Sjogren's syndrome? *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1177-83.
11. Hassan N, Pineau CA, Clarke AE, Vinet E, Ng R, Bernatsky S. Systemic lupus and risk of restless legs syndrome. *J Rheumatol* 2011;38:874-6.
12. Ostojic P, Jovic T, Stojic B. Restless legs syndrome in patients with systemic sclerosis. Prevalence and possible causes. *Z Rheumatol* 2013;72:590-3.

13. Ediz L, Hiz O, Toprak M, Ceylan MF, Yazmalar L, Gulcu E. Restless legs syndrome in Behçet's disease. *J Int Med Res* 2011;39:759-65.
14. Tomasson G, Boers M, Walsh M, et al. Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:273-9.
15. Mercuzot C, Letertre S, Daien CI, et al. Comorbidities and health-related quality of life in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) - associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2021;20:102708.
16. Basu N, McClean A, Harper L, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:207-11.
17. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
18. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:315-20.
19. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, et al. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum* 2001;44:912-20.
20. Exley AR, Carruthers DM, Luqmani RA, et al. Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. *QJM* 1997;90:391-9.
21. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17-28.
22. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
23. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the international restless legs syndrome study group rating scale for rest- less legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-32.
24. Beck AT, Ward CH, Mehdelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
25. Johns MWA. New method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
26. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH et al. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 1991;14:331-8.
27. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:S14-8.
28. Ishaq M, Sualeh Muhammad J, Hameed K. Risk of restless legs syndrome in low socioeconomic rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2013;23:705-8.
29. Duffin KC, Wong B, Krueger G. Sleep disturbance and medical comorbidities in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and controls. *J Am Acad Dermatol* 2009;1:AB9.
30. Gjevre JA, Taylor Gjevre RM. Restless legs syndrome as a comorbidity in rheumatoid arthritis. *Autoimmune Dis* 2013;352782.
31. Tekatas A, Pamuk ON. Increased frequency of restless leg syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2015;18:58-62.
32. Taşdemir M, Erdoğan H, Börü UT, Dilaver E, Kumaş A. Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area. *Sleep Med* 2010;1:82-6.
33. Yılmaz NH, Akbostanci MC, Oto A, Aykac O. Prevalence of restless legs syndrome in Ankara, Turkey: an analysis of diagnostic criteria and awareness. *Acta Neurol Belg* 2013;113:247-51.
34. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology* 2016;86:1336-43.

Plasma exchange therapy in ANCA-associated vasculitis: A single-center retrospective cohort study

ANCA ile ilişkili vaskülitte plazma değişim tedavisi: Tek merkez retrospektif kohort çalışması

Yeşim Özgüler¹, Tümay Ak², Sinem Nihal Esatoğlu¹, Tuğrul Elverdi³, Ahmet Emre Eşkazan³, Serdal Uğurlu¹, Gülen Hatemi¹, Emire Seyahi¹, Melike Melikoğlu¹, İzzet Fresko¹, Muhlis Cem Ar³, Vedat Hamuryudan¹

¹Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, İstanbul, Turkey

²Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, İstanbul, Turkey

³Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, İstanbul, Turkey

Abstract

Objective: Meta-analysis of randomized controlled trials showed that plasma exchange (PLEX) has no significant effect on mortality and reduces the 12-month risk of end-stage kidney disease at the cost of increasing the risk of serious infections in patients with ANCA-associated vasculitis (AAV).

Methods: We retrospectively reviewed patient charts who underwent PLEX therapy between October 2013 and March 2022 in our apheresis unit. Patients who were under 18 and underwent PLEX therapy for non-rheumatic and rheumatic diseases other than AAV were excluded. We collected all information regarding the primary indication of PLEX therapy, procedure details, concomitant immunosuppressives, overall survival, outcomes of organ involvement, and complications related to PLEX therapy.

Results: Twenty-eight patients (Male/Female: 18/10) with AAV were evaluated. Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) was the primary indication for PLEX therapy in 6 (21%) patients [myeloperoxidase (MPO)/proteinase-3 (PR-3): 1/5], kidney involvement and/or DAH in 22 (79%) (MPO/PR-3: 10/11). Overall, there were 16 (57%) severe/opportunistic infections and 5 (18%) deaths within the first three months. One (4%) severe infection (COVID-19) and 3 (11%) deaths were observed between 3 and 12 months. Overall, 10 (45%) patients were hemodialysis-dependent at month three, and there were no additional dialysis-dependent patients in the 12th month.

Conclusion: most infections and deaths occurred within the first three months of PLEX therapy. The renal outcome was poor in patients with high-risk baseline creatinine levels (≥ 5.8 mg/dL). Despite this, having no new dialysis-dependent patients between 3 and 12 months suggests that PLEX still can be an option as an adjunct therapy, especially in some subgroups of AAV patients in daily practice.

Keywords: Plasma exchange, plasmapheresis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, organ damage, opportunistic infections, immunosuppressive agents

Öz

Amaç: Randomize kontrollü çalışmaların meta analizi, plazma değişiminin (PLEX) mortalite üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını ve ANCA-ilişkili vaskülit (AAV) hastalarında ciddi enfeksiyon riskini artırma pahasına 12 aylık son dönem böbrek hastalığı riskini azalttığını göstermiştir.

Yöntem: Aferez ünitemizde Ekim 2013-Mart 2022 tarihleri arasında PLEX tedavisi uygulanan hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. On sekiz yaş altı ve romatizmal olmayan hastalıkları ve AAV dışındaki romatizmal hastalıkları nedeniyle PLEX tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. PLEX tedavisinin birincil endikasyonu, işlem detayları, eşlik eden immünoüpresifler, genel sağkalım, organ tutulumunun sonuçları ve PLEX tedavisi ile ilgili komplikasyonlarla ilgili tüm bilgiler toplandı.

Bulgular: AAV'li 28 hasta (Erkek/Kadın: 18/10) değerlendirildi. Diffüz alveoler hemoraji (DAH) 6 (%21) hastada [miyeloperoksidaz (MPO)/proteinaz-3 (PR-3): 1/5], böbrek tutulumu ve/veya DAH 22 (%79) hastada PLEX tedavisinin birincil endikasyonuydu (MPO/PR-3: 10/11). Genel olarak, ilk üç ayda 16 (%57) ciddi/fırsatçı enfeksiyon ve 5 (%18) ölüm meydana geldi. Üç ila 12 ay arasında bir (%4) ciddi enfeksiyon (COVID-19) ve 3 (%11) ölüm gözlemlendi. Genel olarak, 10 (%45) hasta üçüncü ayda hemodiyaliz bağımlıydı ve 12. ayda başka diyalize bağımlı hasta olmadı.

Sonuç: Enfeksiyonların ve ölümlerin çoğu, PLEX tedavisinin ilk üç ayında meydana geldi. Yüksek riskli başlangıç kreatinin düzeyleri ($\geq 5,8$ mg/dL) olan hastalarda renal sonuç kötüydü. Buna rağmen 3 ile 12. aylık süre arasında yeni diyaliz hastasının gelişmemesi bize günlük pratikte bazı alt grup hastalarda PLEX tedavisinin hala yardımcı tedavi olarak tercih edilebileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Plazma değişimi, plazmaferez, anti-nötrofil sitoplazmik antikorla ilişkili vaskülit, organ hasarı, fırsatçı enfeksiyonlar, immünoüpresif ajanlar

Correspondence / İletişim:

Yeşim Özgüler MD, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, İstanbul, Turkey

Phone: +90 505 677 12 47 E-mail: yesimozguler@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2082-4715

Received / Geliş Tarihi: 02.12.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 08.12.2022

Cite this article as / Atıf: Özgüler Y, Ak T, Esatoğlu SN, Elverdi T, Eşkazan AE, Uğurlu S, Hatemi G, Seyahi E, Melikoğlu M, Fresko İ, Ar MC, Hamuryudan V. Plasma exchange therapy in ANCA-associated vasculitis: A single-center retrospective cohort study. Ulus Romatol Derg 2022;14(3):131-136

©Copyright 2022 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



Introduction

Plasma exchange (PLEX) is the separation of the plasma from the cellular components of the blood by an extracorporeal system and its replacement with fresh frozen plasma (FFP) and/or albumin. Therefore, harmful immunoglobulins, immune complexes, complement components, and cytokines, which have a role in the disease process, are rapidly removed from the circulation. Since PLEX is a relatively invasive and difficult to access treatment modality with high costs, it is mostly used as a salvage treatment in critically ill patients with rheumatic disorders who do not respond adequately to other immunosuppressive treatments [e.g., pulse steroid, cyclophosphamide (CYC), or rituximab (RTX)].^[1] The main indications of PLEX in rheumatic diseases are as follows: ANCA-associated vasculitis (AAV), systemic lupus erythematosus, catastrophic antiphospholipid syndrome, cryoglobulinemic vasculitis, Goodpasture syndrome, and scleroderma renal crisis.^[2-4]

A recently published systematic review/meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) found that PLEX reduced the 12-month risk of end stage kidney disease, increased the risk of serious infections in patients with AAV, had no significant impact on mortality.^[1] The most important complication attributed to PLEX appears to be infections, which often occur early, and both primary pathogens (e.g., bacteria) and opportunistic organisms (e.g., PJ, CMV, or *Candida* spp.) may be responsible for these infections.^[1,5-7] The increased risk of infection has been attributed to the removal of antibodies and complement proteins from the circulation. However, the fact that PLEX causes infection at a lower rate in non-rheumatic diseases (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura, autoimmune encephalitis) suggests that aggressive immunosuppressive treatment and severe organ dysfunction in critical rheumatic diseases play an important role in the development of infections.^[8,9]

Given that the meta-analysis only included RCTs, it has some limitations, such as the lack of data informing potential subgroup effects and clinical heterogeneity across studies, which make the results difficult to be generalized and/or lead to underestimation of a treatment alternative that might be beneficial in a subgroup of patients.

The aim of this real-life setting study was to retrospectively analyze the efficacy of PLEX in patients with AAV in terms of overall survival, causes of death, and renal survival along with infectious or non-infectious complications.

Materials and Methods

We retrospectively reviewed the charts of patients who underwent PLEX between October 2013 and March 2022

in the Apheresis Unit of İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine. Patients who were under 18 and had non-rheumatic diseases (e.g., thrombotic thrombocytopenic purpura, multiple sclerosis, or hyperviscosity syndrome) or rheumatic diseases other than AAV were excluded. We evaluated the period from when the patients received PLEX therapy to the last visit date. Information regarding the underlying rheumatic disease, the primary indication of PLEX therapy, details of the procedure (type of replacement fluid: Albumin and/or FFP; type of venous access: peripheral vein vs. central venous catheters, and the number of PLEX cycles), concomitant use of immunosuppressives e.g., corticosteroids, CYC, RTX, or intravenous immunoglobulin (IVIG), overall survival, organ involvement, and complications related to the PLEX therapy were collected from the patient charts. Death, infections and other complications, including the outcome of organ involvement, were evaluated during the PLEX therapy, and at 3-months and 12-months following PLEX. This study was approved by the İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine Ethical Committee for Clinical Studies (date: 02.06.2022, approval number: 396452).

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to delineate the demographic, baseline and follow-up characteristics of the patients. Data are expressed as means and standard deviations (SD), median values with ranges or frequency (%).

Results

Baseline Characteristics of the Patients

The chart review revealed 318 patients who underwent PLEX therapy from October 2013 to March 2022 in our apheresis unit. After excluding 253 patients with non-rheumatic diseases, 30 patients with rheumatic diseases other than AAV, and 7 patients who were under 18 years old, 28 patients with AAV were included in the study (Figure 1).

Among 28 AAV patients, 10 (36%) were female and 18 (64%) were male. Mean age of the patients was 48.5±14.6 years and the median follow-up starting from PLEX day 1 was 13.5 months (Q1-Q3: 2-28). Myeloperoxidase (MPO) was positive in 11 patients and proteinase-3 (PR3) was positive in 16 patients. One patient was negative for both PR3 and MPO, but his renal biopsy was compatible with AAV.

Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) was the primary indication for PLEX therapy in 6 (21%) (MPO/PR-3: 1/5),

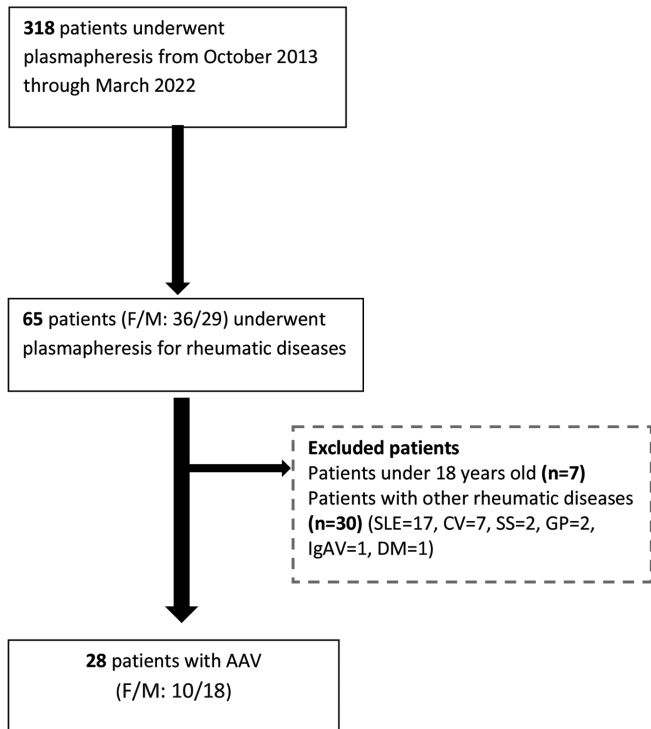


Figure 1. Flow-chart of the included patients

AAV: ANCA-associated vasculitis, SLE: Systemic lupus erythematosus, CV: Cryoglobulinemic vasculitis, SS: Systemic sclerosis, GP: Goodpasture syndrome, IgAV: IgA vasculitis, DM: Dermatomyositis

Table 1. Patients' baseline characteristics and features of PLEX therapy

	Number of patients (28)
Age (mean ± SD)	48.5±14.6
Male gender, n (%)	18 (64%)
Median follow-up, months, (range)	13.5 (2-28)
ANCA positivity, n (%)	27 (95)
PR3, n (%)	16 (57)
MPO, n (%)	11 (39)
Immunosuppressives	
MP+CYC, n (%)	13 (46)
MP+RTX, n (%)	4 (14)
MP+CYC+RTX, n (%)	10 (36)
IVIg**, n (%)	2 (7)
Median (range) n of PLEX sessions	6 (4-7)
Primary indication of PLEX	
DAH, n (%)	6 (21)
Kidney ± DAH, n (%)	22 (79)
PLEX with	
FFP, n (%)	7 (25)
Albumin, n (%)	5 (18)
FFP and albumin, n (%)	16 (57)
Route of venous access	
Peripheral venous, n (%)	11 (39)
Central venous, n (%)	17 (61)

AAV: ANCA-associated vasculitis, CYC: Cyclophosphamide, DAH: Diffuse alveolar hemorrhage, FFP: Fresh frozen plasma, IVIG: Intravenous immunoglobulin, MP: Methylprednisolone, PLEX: Plasma exchange, SD: Standard deviation, RTX: Rituximab

and kidney involvement and/or DAH in 22 (79%) (MPO/PR-3: 10/11), patients (Table 1).

Immunosuppressive treatments used along with PLEX therapy include methylprednisolone (MP)+CYC in 13 (46%), MP+RTX in 4 (14%), and MP+CYC+RTX in 10 (36%) patients. IVIG was used as an adjunct treatment in 1 patient and as a solo treatment in another patient in whom sepsis could not be ruled out (Table 1).

Features of Plasma Exchange Therapy

The median number of PLEX was 6 (range: 4-7) (Table 1). 1.3 plasma volumes were removed per session using a Fresenius Comtec 2010 machine (centrifugal technique) and were replaced with FFP (n=7, 25%), albumin (n=5, 18%), or FFP and albumin (n=16, 57%). Anticoagulant Citrate Dextrose Solution-A was used as the anticoagulant. The procedures were applied every other day, but every day in cases of alveolar hemorrhage, until the stabilization of pulmonary symptoms and/or active hemoptysis. The procedure was performed using a central venous catheter and peripheral veins in 17 (61%) and 11 (39%) patients, respectively.

Outcomes

Death and Infections

Overall, there were 16 (57%) severe/opportunistic infections and 5 (18%) deaths within the first 3 months (Figure 2). One (4%) severe infection (COVID-19) and 3 (11%) deaths were additionally observed between 3 and 12 months after the PLEX.

Among 22 (79%) patients who presented with renal involvement and/or DAH, 15 (68%) developed severe/opportunistic infections within the first three months following the PLEX (Figure 2), including sepsis (n=5, 18%), respiratory tract infections (n=8, 29%), soft tissue infections (n=1, 3%), urinary tract infections (n=1, 3%), and opportunistic infections [n=6, 20%; (CMV infection: n=4, P *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: n=1, fungal infections: n=1)]. Infections were observed in 7 (41%) and 6 (55%) patients of the 17 patients with a central venous catheter, and 11 patients who had a peripheral venous catheter, respectively. Infection rates according to the type of immunosuppressive treatment used were as follows: 8/13 (62%) in MP+CYC+RTX, 6/10 (60%) in MP+CYC, and 1/4 (25%) in MP+RTX group.

Four (18%) patients with renal involvement and/or DAH died within the first 3 months following the PLEX. Three of those patients died while receiving PLEX, and one died 4 weeks after the PLEX. The causes of death were active disease and infection in 3 patients and infection in 1

patient. Additionally, 1 patient had severe infection and 3 (14%) other patients died (disease activation=1, unknown reason=1, and COVID-19=1) after 3 months within the first year follow-up after PLEX.

Among the 6 (21%) patients who presented with isolated DAH, only one patient developed an opportunistic infection (CMV) and died from active disease complicated by this infection within the first 3 months of PLEX (Figure 2). No other deaths were observed in this group at month 12.

Organ Survival

All 12 of the 17 (71%) patients with pulmonary involvement (with or without renal involvement) were at life at month 3 and showed improvement in their lung findings. One patient died of unknown reasons and no other DAH reactivation was observed after 3 months.

The median baseline creatinine level before PLEX was 4.2 mg/dL (range: 3.6-5.3) in 22 patients with renal involvement (with or without DAH). PLEX with concomitant hemodialysis (HD) was initiated in 12 (55%) patients with a mean baseline creatinine level of 5.87 ± 2.5 mg/dL. Overall 10 (45%) patients were HD dependent at month 3 and there

were no additional dialysis-dependent patients at month 12. We categorized the patients with renal involvement according to their baseline creatinine levels. Three of the 17 patients (MPO/PR-3: 9/7) with initial creatinine levels between 3.3-5.8 mg/dL (defined as moderate to high-risk group in the recent meta-analysis) died, and 6 were still HD dependent at month 3. Three more patients died during the follow-up within one year while no further cases with HD requirement were observed. The initial creatinine level was ≥ 5.8 mg/dL (high risk group) in 5 patients (MPO/PR-3: 1/4), four of whom became permanently HD dependent within three months of PLEX. One patient died during follow-up after 3 months (Figure 3).

Discussion

In our retrospective cohort, we found that severe/opportunistic infections and death were more common in AAV patients with renal involvement, similar to other studies. Most infections and deaths occurred within the first 3 months of PLEX therapy. The renal outcome was poor in patients with high-risk baseline creatinine levels (≥ 5.8 mg/dL).

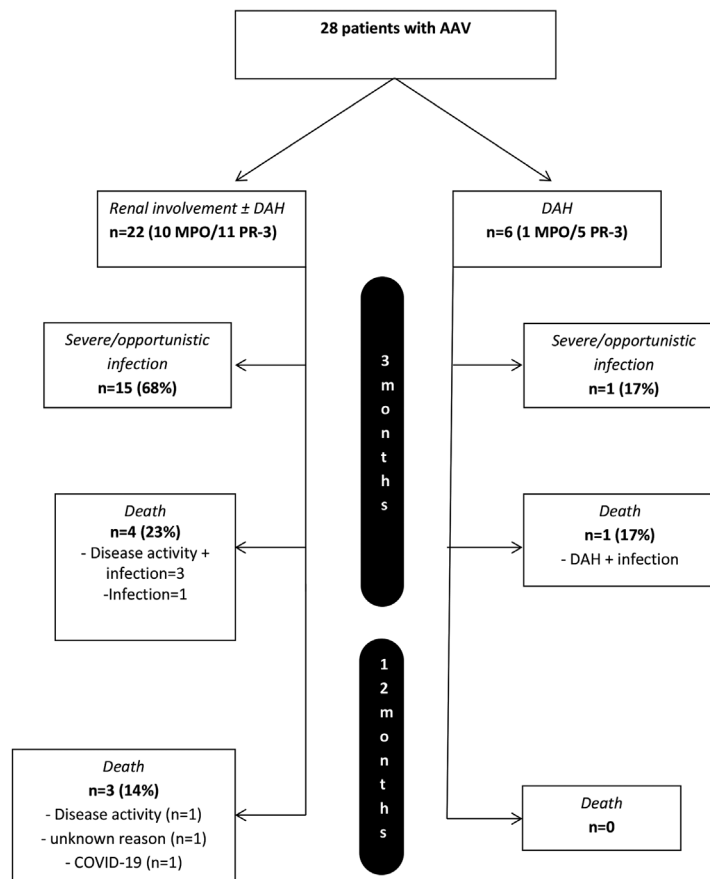


Figure 2. Three and 12-months follow-up of the patients who underwent plasma exchange for AAV
AAV: ANCA-associated vasculitis, MPO: Myeloperoxidase, PR-3: Proteinase-3, DAH: Diffuse alveolar hemorrhage

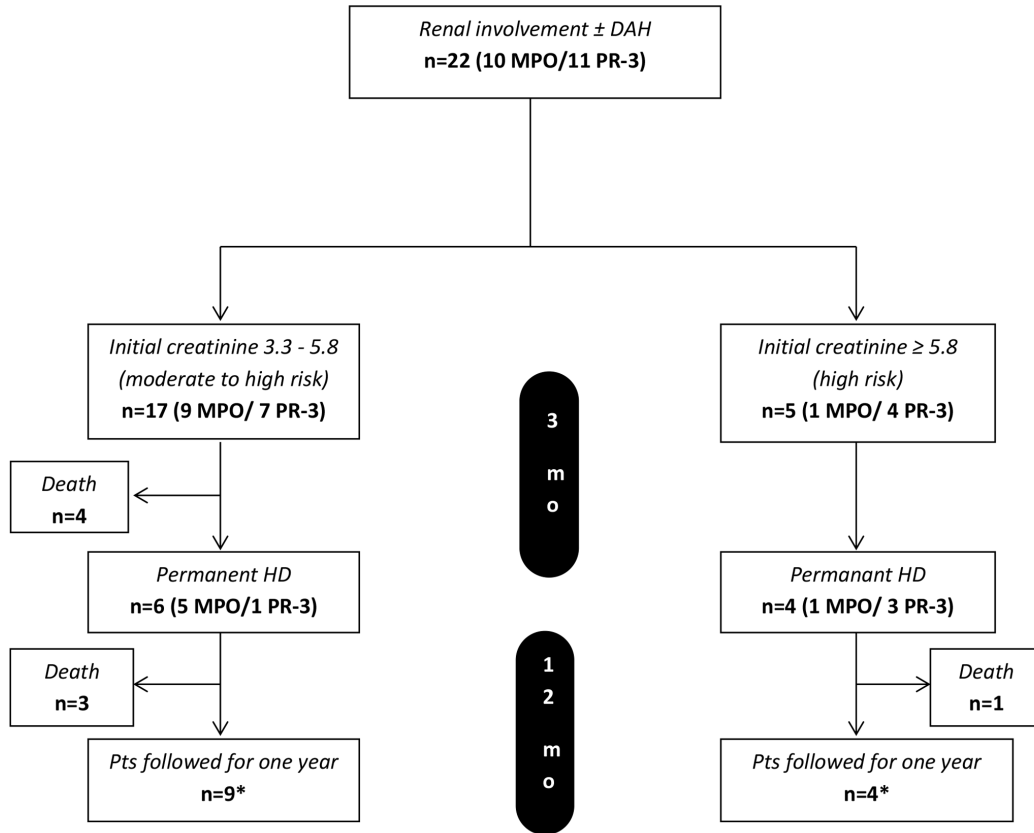


Figure 3. Renal outcomes of patients with AAV

AAV: ANCA-associated vasculitis, MPO: Myeloperoxidase, PR-3: Proteinase-3, DAH: Diffuse alveolar hemorrhage, HD: Hemodialysis

* There was no new HD dependent patients

Of the PR-3-positive 11 patients with renal involvement only 4 (36%) became HD dependent at month 12 while this was the case in 6 out of 10 (60%) patients in the MPO-positive group.

Overall, 57% patients experienced severe infection during the first 3 months after PLEX. This rate seems to be much higher than reported in the RCTs and may be explained by the immunosuppressive treatment regimens used in our cohort. More than one-third of patients in our cohort received a triple combination (MP, CYC and RTX). One might expect higher rates of severe infection with an increasing number of immunosuppressives used in the combination therapy. However, in our hands, infection rates were similar in the MP+CYC+RTX (62%) and MP+CYC (60%) groups. The infection rate was lower (25%) in the MP+RTX group compared these two groups, but also the number of patients (n=4) was low in this group. Furthermore, critically-ill patients who were usually ineligible for RCTs were more likely to be present in our cohort. Of note, in the PEXIVAS trial, which is the largest PLEX study in this field, the number of patients who had DAH or high-

risk chronic renal disease was low.^[2] The reason for the underrepresentation of critically-ill patients was probably because randomization processes usually take some time, and physicians prefer treating these patients immediately.

Although, severe infections were common in our patients, in 4 of the 5 deaths, the underlying cause was primarily the active rheumatic disease and infection was a subsidiary reason. Infection was the primary cause of death in only a patient within the first 3 months of follow-up. Permanent renal damage and HD dependency were observed within the first 3 months of PLEX and not after that. This is an important finding, hence HD dependency in AAV patients has been associated with increased risk of infection. Even though the risk of infection is high within the first three months, PLEX might still be a considerable option given that the infection-related mortality rate and the risk of developing HD dependency is relatively low in patients who survive after 3 months.

We did not observe an increased risk of infection in patients with central venous catheters. In our retrospective cohort, three different plasma replacement solutions were

used: albumin, FFP and albumin + FFP. Given the low numbers in each group, no comparison in terms of efficacy of the replacement fluids could be made.

Study Limitations

Our study has several limitations, including the retrospective design, lack of a control group, heterogeneous patient population, and the low number of patients, making subgroup analysis impossible.

Conclusion

In conclusion, PLEX might still be an option as an adjunct therapy, especially in a subgroup of AAV patients, of whom the characteristics need to be defined in well-designed RCTs with a larger number of patients.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine Ethical Committee for Clinical Studies (date: 02.06.2022, approval number: 396452).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: T.E., A.E.E., M.C.A., Concept: S.U., E.S., M.M., İ.F., Design: G.H., V.H., Data Collection or Processing: Y.Ö., T.A., Analysis or Interpretation: Y.Ö., S.N.E., Literature Search: Y.Ö., T.A., S.N.E., Writing: Y.Ö., T.A., S.N.E., G.H., M.C.A.

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

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

References

1. Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e064604.
2. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:73.
3. Hughes GR. Plasma exchange (plasmapheresis). *Agents Actions Suppl* 1980;7:62-5.
4. McKenzie PE, Taylor AE, Woodroffe AJ, Seymour AE, Chan YL, Clarkson AR. Plasmapheresis in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1979;12:97-108.
5. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1036-43.
6. Pepper RJ, Chanouzas D, Tarzi R, et al. Intravenous cyclophosphamide and plasmapheresis in dialysis-dependent ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:219-24.
7. Harper L, Savage CO. ANCA-associated renal vasculitis at the end of the twentieth century--a disease of older patients. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:495-501.
8. Zhang Y, Huang HJ, Chen WB, Liu G, Liu F, Su YY. Clinical efficacy of plasma exchange in patients with autoimmune encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:763-73.
9. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:393-7.

Takayasu arteritinde aktivite değerlendirilmesi ve prognoz

Disease activity and prognosis in Takayasu's arteritis

© Sema Kaymaz Tahra¹, © Fatma Alibaz Öner²

¹Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

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

Öz

Takayasu arteriti (TAK) izleminde hastalık aktivite değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Ancak şimdiye kadar geliştirilmiş ölçekler TAK'de hastalık aktivitesini değerlendirmede yaygın kabul görmemiştir. Rutin takipte klinisyenler tarafından sıklıkla sistemik enflamasyon semptomları, fizik muayene bulguları, akut faz reaktanları ve görüntüleme saptanan arteriyel bulguların değerlendirildiği doktor global değerlendirmesi kullanılmaktadır. Klinik çalışmalarda ise en sık National Institute of Health tarafından geliştirilen aktif hastalık tanımı kullanılmaktadır. Hint Takayasu Arteriti skoru (ITAS) 2010, akut faz yanıtının dahil edildiği ITAS2010-A ve radyolojik değerlendirmenin eklendiği ITAS2010-A-Rad gibi kompozit skorlarla aktif hastalığın daha iyi tanımlanması amaçlanmaktadır. Damar duvarı enflamasyonu ve lümenin değerlendirilebildiği manyetik rezonans anjiyografi TAK tanısı ve izleminde ilk görüntüleme yöntemi olarak önerilmektedir. Konvansiyonel anjiyografi TAK tanısında altın standart görüntüleme yöntemi olarak önerilmemektedir. TAK izleminde son dönemde azalan mortalite oranları ile prognozda iyileşme görülse de hala tanı gecikmesi nedeniyle tanı döneminde bile önemli oranda hasar gelişimi bildirilmektedir. TAK hastalarının takibinde hastalık ilişkili ve tedavi ilişkili hasar birlikte değerlendirilmelidir. Sistemik vaskülitlerde hasar değerlendirilmesi için geliştirilen vaskülit hasar indeksinde yer alan az sayıda parametre TAK hastalarına uygulanabilmektedir. Takayasu Arteriti Hasar skoru yalnızca TAK hastalarında hasar değerlendirilmesini amaçlayan hasar skorlamasıdır. Büyük damar vaskülitlerine (BDV) özgü hasarı değerlendirmeyi amaçlayan BDV Hasar indeksi ise geliştirilme aşamasındadır. OMERACT "Büyük damar vaskülitleri çalışma grubu" tarafından uzmanlarla bir Delphi egzersizi tamamlanmıştır ve bir çekirdek sonlanım seti geliştirilmesi için çalışmalar sürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Takayasu arteriti, hastalık aktivitesi, prognoz

Abstract

Assessment of disease activity has a critical role in the follow-up of Takayasu's arteritis (TAK). However, disease activity indices that have been developed so far have not been widely accepted to assess disease activity in TAK. The physician's global assessment, which evaluates symptoms of systemic inflammation, physical examination findings, acute phase reactants, and arterial findings on imaging, is frequently used by clinicians during routine follow-up. Definition of active disease by the National Institute of Health is most frequently used in clinical studies. It is aimed to better define active disease with composite scores such as Indian Takayasu Arteritis score (ITAS) 2010, ITAS2010-A, in which acute phase response is also included, and ITAS2010-A-Rad, in which radiological evaluation is added. Magnetic resonance angiography, in which vessel wall inflammation and lumen can be evaluated, is recommended as the first imaging method in the diagnosis and follow-up of TAK. Conventional angiography is not recommended as the gold standard imaging method in the diagnosis of TAK. Although there has been an improvement in prognosis with decreasing mortality rates in TAK follow-up, significant damage has been reported even at the diagnostic period due to the delay in diagnosis. Both disease-related and treatment-related damage should be evaluated together in the follow-up of TAK patients. Few parameters in the vasculitis damage index, which was developed for damage assessment in systemic vasculitides, can be applied to TAK patients. The Takayasu Arteritis Damage score is a damage score that aims to assess damage only in TAK patients. The Large Vessel Vasculitis Damage index, which aims to assess damage specific to large vessel vasculitides (LVV), is under development. A Delphi exercise with experts was completed by the OMERACT "large vessel vasculitides working group" and efforts are ongoing to develop a core outcome set.

Keywords: Takayasu's arteritis, disease activity, prognosis

İletişim / Correspondence:

Dr. Sema Kaymaz Tahra, Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 216 606 33 00 E-posta: sm_kaymaz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5706-4943

Geliş Tarihi / Received: 31.08.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 14.10.2022

Atıf / Cite this article as: Kaymaz Tahra S, Alibaz Öner F. Disease activity and prognosis in Takayasu's arteritis. Ulus Romatol Derg 2022;14(3):137-145



Giriş

Takayasu arteriti (TAK) aorta ve ana dallarını tutan, genç kadınlarda daha sık görülen kronik granülamatöz bir büyük damar vaskülitidir (BDV).^[1] Ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik semptomlar, üfürüm, nabızlarda zayıflama/nabız kaybı, kan basıncı eşitsizliği, ekstremitelerde kladikasyon gibi vasküler iskemik bulguları, akut faz yüksekliği ve tipik anjiyografik değişiklikler hastalığın temel özellikleridir. Vasküler enflamasyon sonucu damar duvarında kalınlaşma, stenoz, oklüzyon ve anevrizma gelişebilir.^[2]

TAK'de hastalık aktivitesi, arteriyel tutulum yaygınlığı ve hasar değerlendirmesi medikal tedavi ve cerrahi girişim kararlarında önemli bir yere sahiptir.^[3] Ancak şimdiye kadar geliştirilen ölçekler hastalık aktivitesini veya tedaviye yanıtı değerlendirmede yaygın kabul görmemiştir. Hastalık aktivitesi ile vasküler hasar ayırımındaki güçlük, TAK izleminde karşılaşılan en büyük zorluklardan biridir. Vasküler stenoz, aktif enflamasyonun bir sonucu olabileceği gibi damar duvarında hastalıkla ilişkili hasar sonucu da gelişebilir.^[4] TAK değerlendirmesinde, özellikle hastalık süresi uzun ve akut faz düzeyleri normal olan hastalarda, diğer bir sorun da aterosklerozdur. Bu nedenle hem klinik hasta takibinde hem de TAK klinik çalışmalarında kullanılmak üzere sonlanım ölçütleri geliştirmek için çalışmalar devam etmektedir.

Hastalık Aktivite Değerlendirmesi

Aktivite Değerlendirmesinde Fizik Muayene

Fizik muayenede yeni gelişen veya kötüleşen üfürüm, nabız/kan basıncı farkı gibi vasküler bulguların değerlendirilmesi TAK değerlendirmesinde ilk basamağı oluşturur. Ancak fizik muayene bulgularının hastalık aktivite değerlendirmesinde bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Grayson ve ark.'nın^[5] çalışmasında fizik muayenede anormal bulguların oluşu büyük oranda anjiyografik bulguların varlığı ile ilişkili olsa da yalnızca fizik muayene ile arteriyografik lezyonların en az %30'unun atlanabildiği görülmüştür. Bir diğer çalışmada yeni gelişen vasküler bulguların, eşlik eden vasküler anjiyografik lezyonlar ile yüksek oranda uyumlu olduğu ve TAK için özgün baş, boyun, kol semptomları ile başvuran hastalarda sıklıkla vasküler görüntüleme bulguları saptandığı bildirilmiştir. Ancak iskemik semptomların, hatta bulguların varlığı her zaman aktif damar enflamasyonunu göstermeyebilir. Bu açıdan karotidini sıklıkla aktif vasküler enflamasyonun bir belirteci olarak düşünülürken ekstremiteler kladikasyonu daha çok vasküler hasar ile ilişkili olarak değerlendirilir.^[6]

Aktivite Değerlendirmesinde Laboratuvar

Hastalık aktivitesinin izleminde yeterince duyarlı ve özgün olmasa da rutin pratikte sıklıkla eritrosit sedimentasyon

hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) kullanılmaktadır.^[7-9] Bir çalışmada aktif olarak değerlendirilen TAK hastalarının %23'ünde laboratuvar parametreleri normal bulunmuştur.^[10] Benzer şekilde ESH, aktif hastalığı olan hastaların %83'ünde yüksek, remisyonda olarak değerlendirilen hastalarda ise %44 oranında yüksek olarak bildirilmiştir.^[11] TAK'de anti-aorta ve anti-endothelial antikor gibi antikorlar^[12-14] ile tümör nekroz faktör alfa, interlekin-6 (IL-6), IL-8, IL-18, interferon gamma, matris metalloproteinaz-2 (MMP-2), MMP-9, YKL-40, B-hücre aktivite faktörü ve proliferasyon indükleyici ligand gibi belirteçlerin serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ancak hiçbiri hastalığa özgün değildir.^[15-22] Bir çalışmada serum FGF-2 seviyesinin TAK ve dev hücreli arterit ayırımında kullanılabileceği savunulmuştur. Ancak bu konuda daha fazla veriye ihtiyaç bulunmaktadır.^[23] IL-6 reseptörü (IL-6R) son dönemde TAK'de hastalık aktivitesini değerlendirmede potansiyel bir biyobelirteç olarak gösterilmektedir.^[24]

Pentraksin (PTX) süper ailesi çok sayıda ekzojen patojeni tanıyarak akut faz reaksiyonu gibi davranış gösteren bir protein grubudur.^[25] PTX-3, TAK aktif hastalık ayırımında bir belirteç olarak önerilmektedir.^[26-28] Grubumuzun yaptığı bir çalışmada plazma PTX-3'ün TAK hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ancak PTX-3 seviyelerinin aktif ve inaktif hastalıkta benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir.^[29] Bir İtalyan TAK kohortunda aktif hastalıkta yalnızca CRP seviyelerinin yüksek olduğu ve Türk kohortuna benzer şekilde PTX-3 seviyelerinin aktif ve inaktif hastalıkta benzer olduğu görülmüştür. Ancak PTX-3 seviyesi, görüntüleme vasküler enflamasyon bulgularının saptandığı bir grup hastada anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.^[30] Yakın zamanda Çin'den yapılan bir çalışmada da serum PTX-3 seviyeleri aktif TAK hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak ESH ve CRP'ye üstünlüğü gösterilememiştir.^[31] Pulsatelli ve ark.'nın^[32] anjiyojenik belirteçleri değerlendirdiği bir çalışmada PTX-3 ve vasküler endothelial büyüme faktörü seviyeleri, pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleme ve aktivite indeksleri [National Institute of Health (NIH), ITAS2010] ile belirlenen aktif hastalık ile ilişkili bulunmuştur. PTX-3 seviyelerinin aktif hastalık ve özellikle görüntüleme aktif lezyonların varlığı ile ilişkisi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Aktivite Değerlendirmesinde Görüntüleme

Konvansiyonel anjiyografi (DSA) günümüzde artık TAK tanısında altın standart görüntüleme olarak düşünülmemektedir. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ve seçilmiş olgularda florodeoksiglukoz (FDG)-PET/BT, TAK tanısında pek çok klinisyen tarafından kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

TAK izleminde ise günümüzde en sık tercih edilen görüntüleme yöntemi MRA'dır. DSA ile kıyaslandığında üç boyutlu MRA ile damar duvar kalınlığı, kontrastlı MRA ile de yumuşak doku ayrımı daha etkili bir şekilde yapılabilir. Radyasyon maruziyetinin olmayışı genç hastalarda uzun dönem takipte MRA'ya avantaj sağlamaktadır.^[33] Ancak MRA'da tedavi sonrası persiste eden damar duvar kalınlığının hastalık aktivitesi veya hasar ilişkili olup olmadığının ayırımında güçlükler bulunmaktadır.^[34] Ayrıca MRA görüntülemesinde görülebilen ve renal arter stenozunu taklit eden "psödostenoz" artefaktı MRA değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmalıdır.^[35]

MRA ile benzer şekilde BTA da yapısal lezyonlar ve damar duvarı ilişkili lezyonların saptanmasını MRA'dan daha kısa bir çekim süresinde sağlamaktadır.^[36] Ancak yüksek miktarda radyasyon ve iyotlu kontrast madde maruziyeti BTA'nın rutin takipte kullanımını kısıtlamaktadır. FDG/PET ile klinik remisyonda olup akut faz yüksekliği olan hastalarda artmış FDG tutulumunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak değerlendirilerek tedavi kararlarında etkili olabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.^[37,38] Ancak bazı çalışmalarda TAK klinik aktivitesinin FDG tutulumu ile ilişkisi gösterilememiştir.^[39] Ayrıca tedavi sonrası FDG tutulumunda görülen azalma nedeniyle tedavi takibinde PET/BT'nin yeri olabileceğini bildiren çalışmalar olsa da bu konuda daha çok veriye ihtiyaç duyulmaktadır.^[40] Son dönemde PET/MRA ile heyecan verici vizüel ve kantitatif sonuçlar paylaşılmaktadır. PET/MRA ile daha düşük radyasyon maruziyeti, daha gelişmiş yumuşak doku çözünürlüğü ve anatomik yapıların daha iyi tanımlandığı bildirilmiştir.^[41,42] Ancak PET/MRA'nın diğer görüntüleme yöntemlerinin yerini alabilmesi için daha çok sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. TAK hastalarında görüntüleme seçimi tutulan damarlar, merkeze ait faktörler ve tecrübe göz önünde bulundurulacak yapılmalıdır.

Aktivite Değerlendirmesinde Sonlanım Ölçütleri

Klinik çalışmalarda sıklıkla NIH tarafından yapılan aktif hastalık tanımı olan konstitusyonel semptom, yeni üfürüm, akut faz reaktanlarında yükseklik ve yeni anjiyografik bulguların en az ikisinin varlığı kullanılmaktadır.^[2] Tek sayfalık bir formda aktif vaskülit değerlendirmesini amaçlayan Birmingham Vaskülit Aktivite skoru (BVAS) tüm vaskülitlere uygulanmak üzere geliştirilmiştir.^[43] Ancak BVAS sıklıkla ANCA ilişkili vaskülit çalışmalarında kullanılmış ve yalnızca küçük ve orta çaplı damar vaskülitlerinde valide edilmiştir. BVAS'de değerlendirilmekte olan 11 organ sisteminin çoğu TAK'de etkilenmemektedir^[44] ve sadece 2 TAK çalışmasında BVAS kullanılmıştır.^[45,46] Büyük damar

hastalığına ait parametrelerin ağırlığının genel parametrelere göre daha yüksek olduğu "Takayasu Arteriti İçin Hastalık Yaygınlık İndeksi (DEI-TAK)" hastalık yaygınlığını değerlendirmek için geliştirilmiş bir ölçüttür. DEI-TAK skorlamasında, fizik muayenede son 3 ayda meydana gelen değişiklikler değerlendirmenin temelini oluşturur.^[47] Türkiye'de yapılan bir çalışmada yavaş hastalık aktivitesine sahip TAK hastalarında DEI-TAK skorunda hiç değişiklik olmadığı gösterilmiştir. BVAS'den geliştirilen DEI-TAK'de parametrelerin çoğu küçük damar vaskülitleri ile ilişkilidir. Bununla ilişkili olarak TAK hastalarında bu parametrelerin görülmediği ve izlemde değişmediği gösterilmiştir. Ayrıca DEI-TAK'nin aktif hastalık ayırımındaki yeri sınırlı kalmıştır. DEI-TAK (-) grupta hastaların %31'inde doktor global değerlendirmesine (PGA) göre aktif/persistan hastalık düşünülmüş, DEI/TAK ≥ 1 olan hastaların %15'i ise PGA'ya göre inaktif olarak değerlendirilmiştir. PGA ve DEI-TAK arasında yalnızca orta düzeyde (%68) bir uyum görülmüştür.^[44]

DEI-TAK'nin yeni bir versiyonu olan Hint Takayasu Arteriti skoru (ITAS) 2010 yılında geliştirilmiştir.^[48] ITAS2010 sadece 6 sistem içerir ve skorlama vasküler parametrelere ağırlık verilerek yapılmaktadır (0-2). ITAS2010'un yeterli bir kapsayıcılığı olduğu görünmektedir ve PGA'ya kıyasla skorlayıcılar arası uyum daha iyi bulunmuştur (0,97 vs 0,82). Ancak PGA ile karşılaştırıldığında ilk vizit değerlendirmesinde yakınsama geçerliliği (convergent validity) oldukça düşük saptanmış fakat ardışık vizitlerde artış görülmüştür ($r=0,51$, $0,64$ ve $0,72$). CRP ve ESH ile ITAS2010 arasında zayıf bir korelasyon olsa da yazarlar akut faz yanıtını, yüksek ESH ve CRP için skora (1-3) puan ekleyerek dahil etmişlerdir (ITAS2010-A). Bu durum hem aktif hem inaktif hastalarda daha yüksek ITAS2010-A skorlarına neden olmuş ve ≥ 4 puan ITAS2010-A aktif hastalık olarak belirlenmiştir.^[49] Türk Takayasu Arteriti Çalışma grubunun yaptığı ve hastaların rutin takiplerinin değerlendirildiği bir çalışmada ITAS2010 aktif hastalığı olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ancak bu çalışmada da PGA ve ITAS2010 arasında toplam uyum orta düzeyde kalmış (%66,4); fakat ITAS2010 ve NIH skoru arası uyum daha iyi bulunmuştur. Takip sırasında görüntülemelerde vasküler progresyon görülen 15 hastanın 14'ü ITAS2010 ile inaktif olarak değerlendirilmiştir. ITAS2010 ile PGA arası uyumun düşük olması klinisyenlerin sadece akut faz yüksekliği veya vasküler görüntülemelerde progresyon olan (PET ve MR'de görülebilen damar duvarında kontrastlanma ve kalınlık artışı bulguları gibi) bazı hastaları aktif kabul ettiğini ve bu hastalarda ITAS2010 skoruna göre aktif hastalık tanımı için gerekli puandan düşük kaldığını düşündürmektedir.^[50] Yakın

zamanda yapılan bir çalışmada ITAS2010 görüntüleme ile birleştirilmiştir. Toplam 410 vizitte 52 hasta, 3-6 ayda bir B mod/Doppler ultrasonografi (US) ile 6-12 ayda bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG)/MRA ile değerlendirilmiştir. MRG/MRA'da yeni majör damar tutulumu veya damar duvarında kontrastlanma/ödem veya US'de arter damar duvar kalınlık artışı varlığında ITAS2010-A'ya 1 puan eklenmiştir. Bu yeni skorlama ITAS-2010-A-Rad olarak isimlendirilmiştir. Rad-aktif ve PGA arası uyum %76, RAD-aktif ve NIH skoru uyumu %83 olarak bulunmuştur. ITAS2010 ve akut faz reaktanlarının PGA ile uyumu (%69 ve %60, sırasıyla) ve NIH kriterleri ile uyumu (%78 ve %42, sırasıyla) Rad-aktif'e göre daha düşük bulunmuştur. Ortalama ITAS-A-Rad skorları PGA ve NIH kriterlerine göre aktif olarak değerlendirilen hastalarda daha yüksek bildirilmiştir (Tablo 1).^[51] Bu çalışma görüntülemenin TAK aktivite değerlendirmesinin bir parçası olması gerektiğini göstermiştir. Bu sonuçları doğrulamak için ek prospektif validasyon çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Romatolojik hastalıklarda klinik izlem için gerekli değerlendirme ölçütlerinin geliştirilmesi için çalışan OMERACT'ın "Büyük Damar Vaskülit" Çalışma Grubu, BDV'leri çalışmalarında hastalık aktivite değerlendirmesinde kullanılacak aday sonlanımlar belirlemek için bir konsensus oluşturmak üzere bir Delfi egzersizini tamamlamış ve önemli parametrelerden oluşan bir set tanımlamışlardır. Ancak tüm parametrelerin tek bir aktivite

indeksinde kullanımına gerek olmadığından veriye dayalı bir parametre azaltımı yaklaşımı gerekmektedir.^[52] Japonya'dan yapılan bir çalışmada TAK'de klinik remisyon tanımı ve hedefe yönelik tedavi algoritması geliştirmek için bir Delfi egzersizi yapılmıştır. Remisyon tanımında kullanılmak üzere 56 parametreden oluşan bir set ve hedefe yönelik tedavi algoritması için 6 ilke belirlemiştir.^[53] Bu konuda çabalar sürmektedir.

EULAR2018 Takayasu Arteriti Tedavi Önerileri'nde yeni aktif hastalık, relaps ve remisyon tanımları yapılmıştır (Tablo 2, Tablo 3). Fakat bu tanımlamalar uzlaşma temelli olup bir sistematik literatür tarama sonucuna dayanmamaktadır. EULAR relaps kavramının kullanılmasını, alevlenme teriminden kaçınılmasını önermektedir. Bu tanımlamalar kabul edilebilir görünse de prospektif çalışmalarda test edilmeleri gerekmektedir.^[54]

Prognoz

Hastalık Seyri

TAK genellikle remisyon ve relapslar ile giden bir seyir izlemektedir. Klinik olarak inaktif görünümde olan hastalarda da vasküler hasar devam edebilmektedir. TAK aktivitesini değerlendirmede standart ölçütler bulunmadığından, klinisyenler rutin pratikte sıklıkla subjektif klinik semptomlar, laboratuvar bulguları ve görüntüleme bulgularını birleştirerek değerlendiren PGA'yı

Tablo 1. Takayasu arteritinde aktivite değerlendirmesinde sonlanım ölçütlerinin karşılaştırılması

Çalışma	Karşılaştırılan indeksler	Karşılaştırılan parametre	Tutarlılık oranı	κ
Aydın ve ark., 2010 ^[44]	DEI.TAK vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%94	0,85
	PGA vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%74	
	PGA vs DEI.TAK	Aktif hasta oranı	%68	
Misra ve ark., 2013 ^[49]	PGA	Aktif hastalık okuyucular arası uyum	%82	
	ITAS 2010		%97	
Alibaz-Oner ve ark., 2015 ^[50]	ITAS 2010 vs PGA	Aktif hasta oranı	%66,4	0,29
	ITAS 2010 vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%82,8	0,35
	PGA vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%70,7	0,28
	PGA vs ITAS-A	Aktif hasta oranı	%67	0,29
	ITAS-A vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%86,3	0,35
Kenar ve ark., 2020 ^[51]	Rad-Active vs PGA	Aktif hasta oranı	%76	0,52
	Rad-Active vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%83	0,57
	ITAS 2010 vs PGA	Aktif hasta oranı	%69	0,38
	ITAS 2010 vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%78	0,49
	ITAS-A vs PGA	Aktif hasta oranı	%68	0,34
	ITAS-A vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%87	0,61
	ITAS-A-Rad vs PGA	Aktif hasta oranı	%72	0,50
	ITAS-A-Rad vs NIH skoru	Aktif hasta oranı	%82	0,56

DEI.TAK: Takayasu arteriti için hastalık yaygınlık indeksi, ITAS 2010: Hint Takayasu Arteriti Skoru, ITAS-A: ITAS 2010 + Akut faz reaktanları, ITAS-A-Rad: ITAS-A+ Radyoloji, NIH: National Institute of Health, PGA: Doktor global değerlendirmesi

Tablo 2. "EULAR 2018 Büyük Damar Vaskülitleri Tedavi Önerileri" uzlaşma raporu hastalık aktivite tanımlamaları

Aktivite durumu	EULAR Konsensus Tanımı
Aktif hastalık	1. BDV için tipik semptom ve bulguların varlığı 2. Aşağıdakilerden en az biri: a. Görüntüleme veya biyopside mevcut aktivite b. BDV ile ilişkilendirilen iskemik komplikasyonlar c. Persistan akut faz yüksekliği
Alevlenme	Bu terimin kullanımı önerilmemektedir.
Relaps	Aşağıdaki şekilde tanımlanan majör relaps ve minör relaps terimlerinin kullanımı önerilmektedir
Majör relaps	Aktif hastalığın aşağıdakilerden birisi ile relapsı: a. İskeminin klinik özellikleri (çene kladikasyonu, vizüel semptomlar, DHA'ya atfedilebilir görme kaybı, saçlı deri nekrozu, stroke, ekstremitte kladikasyonu) b. Progresif aortik veya büyük damarlarda dilatasyon, stenoz veya diseksiyonla sonuçlanan aktif aortik enflamasyon kanıtı
Minör relaps	Majör relaps kriterlerini doldurmayan aktif hastalık rekürrensi
Refrakter	Standart tedavinin kullanılmasına rağmen remisyonun sağlanamaması (yukarıdaki aktif hastalık tanımına göre)
Remisyon	Aktif BDV ilişkili tüm semptom ve bulguların yokluğu ve ESR ve CRP'nin normal olması; ayrıca ekstrakraniyal tutulumu olan hastalarda progresif damar daralması veya stenozu olmaması
Kalıcı remisyon	1. En az 6 ay süreyle remisyon 2. Bireysel hedeflenen glukokortikoid dozuna ulaşılması
Glukokortikoidsiz remisyon	Kalıcı remisyon Glukokortikoid tedavinin kesilebilmesi (diğer IS alıyor olabilir)

BDV: Büyük damar vaskülitleri, CRP: C-reaktif protein, DHA: Dev hücreli arterit, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, IS: İmmüno-supresif

Tablo 3. Aktif Takayasu arteritine işaret eden anahtar semptom ve klinik bulgular

Anahtar semptomlar
<ul style="list-style-type: none">• Konstitusyonel semptomlar (örneğin; kilo kaybı >2 kg, düşük dereceli ateş, halsizlik, gece terlemesi)• Miyalji, artralji, artrit• Yeni gelişen veya kötüleşen ekstremitte kladikasyonu• Ciddi karın ağrısı• İnme, nöbet (hipertansif olmayan, senkop, baş dönmesi)• Ekstremitte parezisi• Miyokard infarktüsü, anjina• Amarozis fugaks veya diplopi gibi akut vizüel semptomlar
Fizik muayenede anahtar bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Hipertansiyon (>140/90)• Yeni nabız kaybı, nabız eşitsizliği• Üfürüm• Karotidini

kullanılmaktadır. TAK'de hastalık seyrinde relapslar sık görülmektedir.^[55] Amerikan Vaskülit Klinik Araştırma Konsorsiyumu (VCRC) kohortunda önemli oranda hastanın (%44) takipleri sırasında yeni ciddi hastalık tutulumu gelişmiştir.^[56] Kore'den remisyonunda hastaların oluşturduğu bir seride 37 haftalık izlemde %22 hastada relaps gelişmiş ve tip 5 hastalığın relaps gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu durum düşük düzeyde enflamasyonun hastalığın yaygınlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir.^[57] Japonya'da yapılan bir çalışmada semptom başlangıcı >40 yaş olan hastalarda ilginç bir şekilde daha az relaps geliştiği ve remisyon indüksiyonunda kullanılan başlangıç kortikosteroid dozlarının daha düşük olduğu görülmüştür.^[58] Retrospektif bir Fransız kohortunda 318 hastanın %43'ünde

relaps, %38'inde vasküler komplikasyonlar, %4'ünde retinopati, %5'inde ölüm bildirilmiştir. Beş ve 10 yıllık relapsız sağkalım oranları %36,4 (30,3; 43,9) ve %69,9 (64,3; 76,0) olarak gözlenmiş ve çok değişkenli analizde yüksek CRP düzeyleri, karotidini ve erkek cinsiyet relaps ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ayrıca TAK tanılı hastaların yaklaşık yarısının ≤10 yıl içerisinde relaps veya vasküler komplikasyon geliştireceğini göstermektedir.^[59] Yakın zamanda yapılan bir Kore çalışmasında statinlerin remisyon sonrası relaps gelişimini azaltabileceği bulunmuştur.^[60]

Hızlanmış ateroskleroz diğer enflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi TAK'de de mortalite ve morbidite artışı için bir risk faktörüdür. TAK'de kardiyovasküler (KV) hastalık ve aterosklerotik yük ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. İlk olarak Seyahi ve ark.^[61] SLE'dekine benzer şekilde sistemik erken ateroskleroza bağlı olarak aterosklerotik plakların arttığını göstermiştir. Ayrıca Da Silva ve ark.^[62] TAK'de metabolik sendrom riskinin arttığını göstermişlerdir. TAK'de aspirin kullanımını destekleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır.^[63-65] Son dönemde yapılan Türkiye ve ABD kohortları arasında bir karşılaştırma çalışmasında KV risk faktörlerinin özellikle de hipertansiyonun TAK'de arttığı görülmüştür. Tanı sırasında Framingham risk skoru ve takip sırasında gelişen KV olay insidansı daha yüksek bulunmuştur. Ancak aspirin kullanımını KV olay riskini azaltmada etkili olmamıştır.^[66] Brezilya'dan yapılan bir diğer çalışmada günde 100-200 mg aspirin ile TAK hastalarında iskemik olaylarda azalma görülmüştür.^[67] EULAR BDV 2018 Tedavi Önerileri'nde

aspirinin koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık gibi başka nedenlerle gerekmedikçe BDV tedavisinde rutin kullanımı önerilmemektedir.^[54] Sonuçta güncel verilere göre TAK hastalarının KV risk faktörleri açısından dikkatli değerlendirilmesi ve agresif bir KV risk faktör yönetimi gerekmektedir.

Hasar Değerlendirmesi

TAK tedavisi genellikle hastalık ilişkili hasarı önlemeye odaklanır.^[68] Ancak hastalık aktivitesi ilişkili geri dönüşümsüz hasarın ayırımı yapmak ve kortikosteroidler gibi toksik ajanlarla fazla tedaviden kaçınmak önem arz eder. Anjiyografik bulgular damar duvarındaki değişikliklerin hastalık aktivitesi ile veya geri dönüşümsüz hasar ile ilişkili olup olmadığının ayırımı yapamayabilir.^[69] Vaskülit Hasar indeksi (VDI) küçük damar vaskülitlerinde hasar değerlendirme için standart bir ölçüttür. Fakat VDI'nın geliştirildiği ve valide edildiği çalışmada 100 hastanın sadece 6'sı TAK hastasıdır ve bu hastaların %95'i tanı döneminde en az 1 hasar parametresine sahiptir.^[70] Türkiye'den geniş bir seride ortalama izlem süresi 30 ay olan 165 hasta değerlendirilmiştir. TAK hastalarında VDI skoru orta düzeyde düşük bulunmuş ve [ortanca 4 (1-12)] büyük oranda hastalık ile ilişkili damar oklüzyonundan kaynaklanmıştır. Hastaların %39'unda tedavi ilişkili hasar saptanmış ve en sık tedavi ilişkili hasar parametresi osteoporoz/vertebral fraktür olarak değerlendirilmiştir. Yaş, dirençli hastalık seyri ve kümülatif steroid dozlarının hasarla ilişkili olması deneyimli merkezlerde bile hasar birikiminin TAK tedavisinde önemli bir klinik sorun olduğunu göstermektedir.^[71]

Bir diğer hasar skoru olan ve DEI-TAK'den geliştirilmiş olan Takayasu Arteriti Hasar skoru (TADS) yalnızca TAK hastalarında hasarı değerlendirmeyi hedefler. TADS temel olarak KV sisteme odaklanan 7 kategoriden oluşur.^[44,72] Grubumuzun yaptığı, VDI ve TADS'yi karşılaştıran bir çalışmada bazal değerlendirmede ortalanca VDI 4 (1-8) ve ortalanca TADS 7 (1-15) olarak bulunmuştur. Yaklaşık 77 ay takip sonunda ortalanca VDI skoru 5,0 (1-17) ve TADS 8,0 (1-19) olarak değerlendirilmiştir. Hastalık ilişkili hasar parametreleri anlamlı olarak TADS skorunda daha yüksek olarak bulunmuştur (8 vs 4 parametre). En az 1 kortikosteroid ilişkili hasar parametresi 35 (%31) hastada gelişmiştir. İleri semptom başlangıç yaşı ve kümülatif kortikosteroid dozu daha yüksek VDI skoruyla (≥ 5), hastalık süresi ve semptom başlangıç yaşının ileri olması daha yüksek TADS (≥ 8) skoru ile ilişkili bulunmuştur. Cinsiyet ve relaps sayısı ile hasar skorları arasında ilişki saptanmamıştır.^[73] Bu nedenle TAK izleminde tedavi ilişkili ve hastalık ilişkili hasar birlikte değerlendirilmelidir. Diğer bir hasar skorlaması olan BDV

Hasar indeksi (LVVID), VCRC tarafından geliştirilme aşamasındadır. LVVID oküler, KV ve periferik arter hastalığı kategorilerinde BDV'de sık görülen ancak VDI'da yer almayan bazı ek parametreler içermektedir.^[74]

Mortalite

Son dönem veriler daha iyi bir prognoz gösterse de TAK tanısında hala ciddi bir gecikme yaşanmaktadır. Tanıdan sonra gelişen yeni ve ciddi tutulumlar sonucu, mortalite ve morbidite oranları hala yüksek seyretmektedir.^[75] Eski bir çalışmada Ishikawa ve Maetani^[76] 3 farklı parametreye dayanan 3 evreli bir prognostik skorlama geliştirmiştir. Skorlamada kullanılan 3 parametre majör komplikasyonların olup olmayışı (mikroanevrizma gelişimi, ciddi hipertansiyon, 3 veya 4'üncü derece aort yetersizliği parametrelerinden birinin olması), progresif hastalık seyrinin olup olmayışı ve tanı yaşı olarak belirlenmiştir. Üçüncü evrede (majör komplikasyon ve progresif hastalık seyri var, yüksek ESH var veya yok) 15 yıllık sağkalım %43 iken, birinci evrede (majör komplikasyon ve progresif hastalık seyri yok, yüksek ESH veya sadece düşük ESH veya progresif hastalık var, ESH yüksek ancak majör komplikasyon yok) 15 yıllık sağkalım %100 olarak bulunmuştur. Konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar ve postoperatif komplikasyonlar en sık mortalite nedenleri olarak değerlendirilmiştir.^[76] Meksika'dan Soto ve ark.^[77] tanı sonrası 2, 5 ve 10. yıllarda %92, %81, %73 sağkalım oranları ile zaman geçtikçe sağkalımda azalma bildirmişlerdir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve aort yetmezliği mortalite için prediktif faktörler olarak bulunmuştur. Mayo Klinik'ten bildirilen uzun takip süreli geniş bir seride eski serilere göre prognoz daha iyi olsa da (10 yıllık sağkalım %97 ve 15 yıllık sağkalım %86) mortalite genel popülasyona göre artmış bulunmuştur.^[78] Bir Fransız TAK kohortunda 299 hastanın 47'sinde (%16) en az 1 iskemik komplikasyon veya anevrizma veya mortalite gelişmiştir. Olaysız sağkalım 5 ve 10 yılın sonunda %81 [%95 güven aralığı (GA): 76-87] ve 75% (%95 GA: 68-82) olarak bulunmuştur.^[79] Sekonder hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve uzun hastalık süresi bir diğer Çin serisinde mortalitenin temel risk faktörleri olarak belirlenmiştir.^[80] Fransız grubunun bir çalışmasında yaklaşık 6 yılın sonunda mortalite %5 oranında bulunmuş, çok değişkenli analizde, tanıdan progresif hastalık seyri, torasik aorta tutulumu ve retinopati, ölüm ve komplikasyonsuz sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Bu modele dayanarak ölüm ve komplikasyonsuz sağkalım olasılığı için bu 3 parametreden oluşan bir prognostik skor belirlenmiştir. Bu skora göre eğer tanıdan bu parametrelerden hiçbiri yok veya yalnızca biri varsa düşük risk, 2 veya 3 parametrenin varlığı

yüksek risk olarak tanımlanmıştır. Birinci yılın sonunda sağkalım ve komplikasyonsuz sağkalım, yüksek ve düşük risk gruplarında %78,6 vs %90,7, beş yılın sonunda %51,5 vs %78,4 olarak saptanmıştır.^[81] Farklı serilerde farklı mortalite oranlarının görülmesi etnik köken ile ilişkili olarak farklı hastalık fenotipleri ve farklı şiddette hastalığın görülmesi ile açıklanabilir. Ayrıca medikal tedavilerdeki farklılıklar (kortikosteroid ve immünoşüpresif tedavinin daha az ya da çok kullanılışı vb.), endovasküler ve cerrahi tedaviye erişimdeki farklar mortalite oranlarını etkileyebilir.^[82]

Sonuç

Takayasu arteritinde hastalık aktivite değerlendirmesinin izlemde ve tedavi kararlarında önemli rolü bulunmaktadır. ESH, CRP gibi biyobelirteçler aktivite değerlendirmesinde sınırlı bir yere sahiptir. PTX-3 seviyesi, son dönemde aktif hastalık ayırımında önerilen bir test olsa da bu konuda çelişkili sonuçlar bulunmakta ve ek çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Güncel yaklaşımda TAK tanısında DSA'nın yerini MRA, BTA ve seçilmiş olgularda da FDG/PET-CT gibi görüntüleme yöntemleri almaktadır. TAK uzun dönem takibinde, MRA ile damar duvarı ve lümenin birlikte değerlendirilebilmesi ve radyasyon maruziyetinin olmayışı MRA'ya üstünlük sağlamaktadır. Ancak, değerlendirilmesinde tecrübe gerektirmesi ve pahalı bir yöntem olması MRA'nın bazı dezavantajlarıdır. Yüksek miktarda radyasyon maruziyeti ve iyotlu kontrast maddenin kullanımı BTA'nın rutin takipte kullanımını sınırlamaktadır. Son dönemde PET/MRA ile yapılan çalışmalarda PET/BT ile kıyaslanabilecek düzeyde vizüel ve kantitatif sonuçlar daha düşük dozlarda radyasyon kullanılarak elde edilmiştir. Ancak PET/MRA henüz yaygın kullanılabilen bir görüntüleme yöntemi değildir. ITAS2010, ITAS-A, ITAS-A-Rad gibi komposit skorlamalar hastalık aktivitesini daha iyi değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Azalan mortalite ile prognozda iyileşme görülse de tanı sonrası erken dönemde bile hala önemli oranda hasar görülmektedir. TAK çalışmalarında kullanılmak üzere geliştirilmesi gereken valide edilmiş sonlanım ölçütü setlerine ihtiyaç bulunmaktadır. OMERACT BDV Çalışma grubu bu konuda çalışmaktadır. Dünya çapında deneyimli uzmanlarla bir Delfi egzersizi tamamlanmış ve BDV için bir çekirdek sonlanım setinin geliştirilmesi amaçlanmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

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

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Direskeneli H, Aydın SZ, Merkel PA. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(1 Suppl 64):S86-91.
2. Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 1994;120:919-29.
3. Keser G, Direskeneli H, Aksu K. Management of Takayasu arteritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:793-801.
4. Direskeneli H. Clinical assessment in Takayasu's arteritis: major challenges and controversies. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl 103):189-93.
5. Grayson PC, Tomasson G, Cuthbertson D, et al. Association of vascular physical examination findings and arteriographic lesions in large vessel vasculitis. *J Rheumatol* 2012;39:303-9.
6. Michailidou D, Rosenblum JS, Rimland CA, Marko J, Ahlman MA, Grayson PC. Clinical symptoms and associated vascular imaging findings in Takayasu's arteritis compared to giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:262-7.
7. Hoffman GS, Ahmed AE. Surrogate markers of disease activity in patients with Takayasu arteritis. A preliminary report from The International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Int J Cardiol* 1998;66 Suppl 1:S191-4; discussion S195.
8. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6 Suppl 32):S23-8.
9. Mason JC. Takayasu arteritis--advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:406-15.
10. Maksimowicz-McKinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum* 2007;56:1000-9.
11. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:103-6.
12. Dhingra R, Talwar KK, Chopra P, Kumar R. An enzyme linked immunosorbent assay for detection of anti-aorta antibodies in Takayasu arteritis patients. *Int J Cardiol* 1993;40:237-42.
13. Chauhan SK, Tripathy NK, Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2326-33.
14. Park MC, Park YB, Jung SY, Lee KH, Lee SK. Anti-endothelial cell antibodies and antiphospholipid antibodies in Takayasu's arteritis: correlations of their titers and isotype distributions with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2 Suppl 41):S10-6.
15. Park MC, Lee SW, Park YB, Lee SK. Serum cytokine profiles and their correlations with disease activity in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:545-8.
16. Alibaz-Oner F, Yentür SP, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 Suppl 89):S-32-5.
17. Tamura N, Maejima Y, Tezuka D, et al. Profiles of serum cytokine levels in Takayasu arteritis patients: Potential utility as biomarkers for monitoring disease activity. *J Cardiol* 2017;70:278-85.

18. Rodriguez-Pla A, Warner RL, Cuthbertson D, et al. Evaluation of Potential Serum Biomarkers of Disease Activity in Diverse Forms of Vasculitis. *J Rheumatol* 2020;47:1001-10.
19. Zanwar A, Jain A, Gupta L, et al. Serum BAFF and APRIL levels in Indian patients with Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2018;37:3439-42.
20. Sun Y, Kong X, Wu S, et al. YKL-40 as a new biomarker of disease activity in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2019;293:231-7.
21. Savioli B, Abdulahad WH, Brouwer E, Kallenberg CGM, de Souza AWS. Are cytokines and chemokines suitable biomarkers for Takayasu arteritis? *Autoimmun Rev* 2017;16:1071-8.
22. Goel R, Kabeerdoss J, Ram B, et al. Serum Cytokine Profile in Asian Indian Patients with Takayasu Arteritis and its Association with Disease Activity. *Open Rheumatol J* 2017;11:23-9.
23. Fukui S, Kuwahara-Takaki A, Ono N, et al. Serum levels of fibroblast growth factor-2 distinguish Takayasu arteritis from giant cell arteritis independent of age at diagnosis. *Sci Rep* 2019;9:688.
24. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor are elevated in large-vessel vasculitis: a cross-sectional and longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35 Suppl 103:102-10.
25. Garlanda C, Bottazzi B, Bastone A, Mantovani A. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol* 2005;23:337-66.
26. Dagna L, Salvo F, Tiraboschi M, et al. Pentraxin-3 as a marker of disease activity in Takayasu arteritis. *Ann Intern Med* 2011;155:425-33.
27. Ishihara T, Haraguchi G, Kamiishi T, Tezuka D, Inagaki H, Isobe M. Sensitive assessment of activity of Takayasu's arteritis by pentraxin3, a new biomarker. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1712-3.
28. Ishihara T, Haraguchi G, Tezuka D, Kamiishi T, Inagaki H, Isobe M. Diagnosis and assessment of Takayasu arteritis by multiple biomarkers. *Circ J* 2013;77:477-83.
29. Alibaz-Oner F, Aksu K, Yentur SP, Keser G, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H. Plasma pentraxin-3 levels in patients with Takayasu's arteritis during routine follow-up. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3 Suppl 97):S73-6.
30. Tombetti E, Di Chio MC, Sartorelli S, et al. Systemic pentraxin-3 levels reflect vascular enhancement and progression in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:479.
31. Chen Z, Hu C, Sun F, et al. Study on the association of serum pentraxin-3 and lysosomal-associated membrane protein-2 levels with disease activity in Chinese Takayasu's arteritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37 Suppl 117:109-115.
32. Pulsatelli L, Boiardi L, Assirelli E, et al. Imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors in sera from patients with large-vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38 Suppl 124:23-30.
33. Tombetti E, Mason JC. Application of imaging techniques for Takayasu arteritis. *Presse Med* 2017;46(7-8 Pt 2):e215-e223.
34. Quinn KA, Ahlman MA, Malayeri AA, et al. Comparison of magnetic resonance angiography and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in large-vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1165-71.
35. Marinelli KC, Ahlman MA, Quinn KA, Malayeri AA, Evers R, Grayson PC. Stenosis and Pseudostenosis of the Upper Extremity Arteries in Large-Vessel Vasculitis. *ACR Open Rheumatol* 2019;1:156-63.
36. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2018;77:636-43.
37. Alibaz-Oner F, Dede F, Ones T, Turoglu HT, Direskeneli H. Patients with Takayasu's arteritis having persistent acute-phase response usually have an increased major vessel uptake by 18F-FDG-PET/CT. *Mod Rheumatol* 2015;25:752-5.
38. Quinn KA, Alessi HD, Ponte C, et al. Use of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography to standardize clinical trial recruitment in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2022;61:4047-55.
39. Arnaud L, Haroche J, Malek Z, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum* 2009;60:1193-200.
40. Banerjee S, Quinn KA, Gribbons KB, et al. Effect of Treatment on Imaging, Clinical, and Serologic Assessments of Disease Activity in Large-vessel Vasculitis. *J Rheumatol* 2020;47:99-107.
41. Zeimpekis KG, Barbosa F, Hüllner M, et al. Clinical Evaluation of PET Image Quality as a Function of Acquisition Time in a New TOF-PET/MRI Compared to TOF-PET/CT--Initial Results. *Mol Imaging Biol* 2015;17:735-44.
42. Einspieler I, Thürmel K, Pyka T, et al. Imaging large vessel vasculitis with fully integrated PET/MRI: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1012-24.
43. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68:1827-32.
44. Aydin SZ, Yilmaz N, Akar S, et al. Assessment of disease activity and progression in Takayasu's arteritis with Disease Extent Index-Takayasu. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1889-93.
45. Ureten K, Oztürk MA, Onat AM, et al. Takayasu's arteritis: results of a university hospital of 45 patients in Turkey. *Int J Cardiol* 2004;96:259-64.
46. Henes JC, Müller M, Krieger J, et al. [18F] FDG-PET/CT as a new and sensitive imaging method for the diagnosis of large vessel vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3 Suppl 49):S47-52.
47. Sivakumar MR, Misra RN, Bacon PA, for the IRAVAS group. The Indian perspective of Takayasu arteritis and development of a disease extent index (DEL.Tak) to assess Takayasu arteritis. *Rheumatology* 2005;44(suppl 3):iii6-7.
48. Mishra RDD, Jayaseelan L, Sivakumar R, Lawrence A, Bacon PA. ITAS & DEL.TAK - scores for clinical disease activity and damage extent in Takayasu's aortoarteritis (TA). *Rheumatology* 2008;47:ii:101.
49. Misra R, Danda D, Rajappa SM, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1795-801.
50. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Akar S, et al. Assessment of Patients with Takayasu Arteritis in Routine Practice with Indian Takayasu Clinical Activity Score. *J Rheumatol* 2015;42:1443-7.

51. Kenar G, Karaman S, Çetin P, et al. Imaging is the major determinant in the assessment of disease activity in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(Suppl 124):55-60.
52. Aydin SZ, Direskeneli H, Merkel PA; International Delphi on Disease Activity Assessment in Large-vessel Vasculitis. Assessment of Disease Activity in Large-vessel Vasculitis: Results of an International Delphi Exercise. *J Rheumatol* 2017;44:1928-32.
53. Sugihara T, Nakaoka Y, Uchida HA, et al. Establishing clinical remission criteria and the framework of a treat-to-target algorithm for Takayasu arteritis: Results of a Delphi exercise carried out by an expert panel of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for intractable vasculitis. *Mod Rheumatol* 2022;32:930-7.
54. Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19-30.
55. Bicakcigil M, Aksu K, Kamali S, et al. Takayasu's arteritis in Turkey - clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(1 Suppl 52):S59-64.
56. Grayson PC, Cuthbertson D, Carette S, et al. New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis. *J Rheumatol* 2013;40:1905-12.
57. Hong S, Bae SH, Ahn SM, et al. Outcome of takayasu arteritis with inactive disease at diagnosis: the extent of vascular involvement as a predictor of activation. *J Rheumatol* 2015;42:489-94.
58. Fukui S, Iwamoto N, Shimizu T, et al. Fewer subsequent relapses and lower levels of IL-17 in Takayasu arteritis developed after the age of 40 years. *Arthritis Res Ther* 2016;18:293.
59. Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. Long-Term Outcomes and Prognostic Factors of Complications in Takayasu Arteritis: A Multicenter Study of 318 Patients. *Circulation* 2017;136:1114-22.
60. Kwon OC, Oh JS, Park MC, et al. Statins reduce relapse rate in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2019;287:111-5.
61. Seyahi E, Ugurlu S, Cumali R, et al. Atherosclerosis in Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1202-7.
62. Da Silva TF, Levy-Neto M, Bonfá E, Pereira RM. High prevalence of metabolic syndrome in Takayasu arteritis: increased cardiovascular risk and lower adiponectin serum levels. *J Rheumatol* 2013;40:1897-904.
63. Numano F, Shimokado K, Kishi Y, et al. Changes in the plasma levels of thromboxane B2 and cyclic nucleotides in patients with Takayasu disease. *Jpn Circ J* 1982;46:16-20.
64. Kasuya N, Kishi Y, Isobe M, Yoshida M, Numano F. P-selectin expression, but not GPIIb/IIIa activation, is enhanced in the inflammatory stage of Takayasu's arteritis. *Circ J* 2006;70:600-4.
65. Akazawa H, Ikeda U, Yamamoto K, Kuroda T, Shimada K. Hypercoagulable state in patients with Takayasu's arteritis. *Thromb Haemost* 1996;75:712-6.
66. Alibaz-Oner F, Koster MJ, Unal AU, et al. Assessment of the frequency of cardiovascular risk factors in patients with Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:1939-44.
67. De Souza AW, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. *Circ J* 2010;74:1236-41.
68. Seo P, Jayne D, Luqmani R, Merkel PA. Assessment of damage in vasculitis: expert ratings of damage. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:823-7.
69. Kermani TA, Dasgupta B. Current and emerging therapies in large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:1513-24.
70. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-80.
71. Omma A, Erer B, Karadag O, et al. Remarkable damage along with poor quality of life in Takayasu arteritis: cross-sectional results of a long-term followed-up multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl 103):77-82.
72. Misra DP, Aggarwal A, Lawrence A, Agarwal V, Misra R. Pediatric-onset Takayasu's arteritis: clinical features and short-term outcome. *Rheumatol Int* 2015;35:1701-6.
73. Kaymaz-Tahra S, Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Assessment of damage in Takayasu's arteritis. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50:586-91.
74. Kermani TA, Sreih AG, Cuthbertson D, et al. Evaluation of damage in giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:322-8.
75. Ohgashi H, Haraguchi G, Konishi M, et al. Improved prognosis of Takayasu arteritis over the past decade--comprehensive analysis of 106 patients. *Circ J* 2012;76:1004-11.
76. Ishikawa K, Maetani S. Long-term outcome for 120 Japanese patients with Takayasu's disease. Clinical and statistical analyses of related prognostic factors. *Circulation* 1994;90:1855-60.
77. Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3 Suppl 49):S9-15.
78. Schmidt J, Kermani TA, Bacani AK, et al. Diagnostic features, treatment, and outcomes of Takayasu arteritis in a US cohort of 126 patients. *Mayo Clin Proc* 2013;88:822-30.
79. Vautier M, Dupont A, de Boysson H, et al. Prognosis of large vessel involvement in large vessel vasculitis. *J Autoimmun* 2020;108:102419.
80. Li J, Zhu M, Li M, et al. Cause of death in Chinese Takayasu arteritis patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4069.
81. Mirouse A, Biard L, Comarmond C, et al. Overall survival and mortality risk factors in Takayasu's arteritis: A multicenter study of 318 patients. *J Autoimmun* 2019;96:35-9.
82. Alibaz-Oner F, Direskeneli H. Update on Takayasu's arteritis. *Presse Med* 2015;44(6 Pt 2):e259-65.

Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome; an underrecognized entity

Tubulointerstisyel nefrit ve üveit (TİNU) sendromu; az bilinen bir olgu

Resit Yıldırım, Nazife Şule Yaşar Bilge, Timuçin Kaşifoğlu

Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Eskişehir, Turkey

Abstract

Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome is a rarely seen multi-systemic disease with autoimmune features. Renal and ocular involvement generally occurs asynchronously therefore leads to late diagnosis. Renal manifestations generally precede ocular involvement. Eye disease is almost always of recurrent bilateral anterior uveitis. Renal disease is generally mild, self-limited and rarely requires immunosuppression. Definitive diagnosis is based on histopathological evaluation in the presence of clinical features and exclusion of masquerading disorders. Steroid is the most preferred first line agent, usually suggested for at least 3 to 6 months. Here, our objective with this case report is to attract attention to this uncommon entity in the rheumatology literature.

Keywords: Tubulointerstitial nephritis, uveitis, TINU syndrome, rheumatology

Öz

Tubulointerstiyel nefrit ve üveit (TİNU) sendromu, otoimmün özellikler barındıran, nadir bir multisistemik hastalıktır. Renal ve göz tutulumu çoğunlukla aynı zaman diliminde ortaya çıkmaz, bu nedenle tanıda gecikmelere neden olur. Genellikle, böbrek tutulumu göz tutulumundan önce görülür. Göz tutulumu, hemen daima tekrarlayıcı ve bilateral anterior üveit şeklindedir. Renal tutulum sıklıkla kendini sınırlayıcıdır ve nadiren immünosüpresif tedavi ihtiyacı olmaktadır. Kesin tanı, klinik ve histopatolojik bulguların yanı sıra taklitçi hastalıkların dışlanması ile konur. Steroid en sık tercih edilen ajan olmakla beraber en az 3-6 ay kadar kullanımı önerilmektedir. Burada TİNU sendromu tanısı konan bir olgu ile romatoloji literatüründe bu hastalık ile ilişkili farkındalığı artırmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Tubulointerstisyel nefrit, üveit, TİNU sendromu, romatoloji

Introduction

The association between tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) was firstly described by Dobrin et al.^[1] in two cases presented with similar features, including eosinophilic nephritis, bilateral anterior uveitis, increased sedimentation rate and granuloma formation in the bone marrow. Organ involvement may be variable that kidney precedes the eye in 65% of the patients.^[2] Renal involvement mostly has a mild course with spontaneous improvement. Bilateral granulomatous anterior uveitis is the most common eye involvement, seen approximately in 80 to 90% of patients.^[3] Fever, fatigue, arthralgia may accompany. After excluding mimickers such as sarcoidosis, Sjogren's syndrome,

granulomatosis with polyangiitis (GPA), histopathologic evidence of tubulointerstitial nephritis in a patient with compatible clinical features is mandatory for definitive diagnosis. No treatment guidelines are currently available. Steroids are generally recommended, particularly in the presence of active uveitis and/or renal insufficiency.^[4] Our goal with the report of this case is to increase the awareness of this rare entity among rheumatologists.

Case Report

A 20-year-old man with a previous diagnosis of autoimmune hypothyroidism was admitted to an ophthalmology clinic with acute vision loss in both eyes.

Correspondence / İletişim:

Resit Yıldırım MD, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Eskişehir, Turkey

Phone: +90 533 379 12 94 E-mail: celeng18@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4040-0212

Received / Geliş Tarihi: 18.01.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 22.09.2022

Cite this article as / Atıf: Yıldırım R, Yaşar Bilge NŞ, Kaşifoğlu T. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome; an underrecognized entity. Ulus Romatol Derg 2022;14(3):146-149

©Copyright 2022 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



On ocular examination, the best-corrected visual acuity was 8/10 in the right eye and 7/10 in the left eye. Slit-lamp examination of the right eye was remarkable for granulomatous keratic precipitates, 3⁺ cells in the anterior chamber with fibrinoid reaction. In the left eye, there were 2⁺ cells in the anterior chamber, and the posterior synechiae. A dilated fundus examination revealed a faint optic disk with increased venous fullness. The patient was consulted due to the differential diagnosis of panuveitis. On admission, systemic rheumatologic questionnaire was inconclusive. He reported neither history of recurrent oral ulcers, genital ulcer, osteofollicular lesions, thrombosis, hemoptysis, cough, hearing loss nor the recent medication intake or infectious contact. Laboratory investigations showed an erythrocyte sedimentation rate of 80 mm/h (0-10), C-reactive protein (CRP) of 47 mg/dL (0-5), serum creatinine level of 1.63 mg/dL (0.7-1.20), serum glucose of 80 mg/dL (70-126), serum pH of 7.32, serum bicarbonate (HCO₃) level of 20 mEq/L (22-26), serum potassium of 5.0 mEq/L (3.5-5.3), and urine pH of 6. Hematuria, glycosuria, and mild proteinuria (328 mg/g on spot urine protein/creatinine) were found on urinalysis. Microscopic examination of urine showed eosinophiluria and granular cast, but no dysmorphic erythrocytes. His recent serum creatinine level was 0.8 mg/dL two months ago. Serum complement levels were normal, and anti-nuclear antibody and anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA) tests were negative. All possible infectious causes were excluded and the chest X-ray was normal. Serum angiotensin-converting enzyme (ACE) levels were not studied in our clinic. Renal biopsy revealed interstitial lymphocytic infiltration with focal tubular atrophy and interstitial fibrosis, consistent with acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) (Figures 1, 2). Based on the clinical features and histopathologic findings, a diagnosis of TINU syndrome was considered. He was started on high dose methylprednisolone (1 mg/kg/day) due to bilateral panuveitis and renal insufficiency. At the first month visit, eye examination was normal, as well, serum creatinine and acute phase parameters returned to normal reference values. At the fourth month, while receiving 4 mg methylprednisolone, the patient presented with an acute panuveitis attack in the left eye. Therefore, azathioprine (AZA) (2.5 mg/kg/day) was added along with escalating steroid dosage. The patient is currently on AZA without any eye attack in the last 11 months.

Discussion

Uveitis is an inflammatory ocular disease that may lead to vision loss if left untreated. It is well-known that nearly 40% of uveitis is associated with a systemic autoimmune

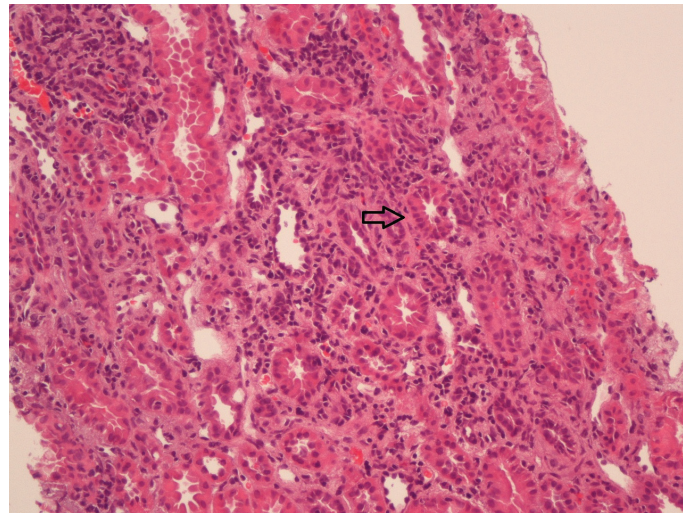


Figure 1. Interstitial lymphocytic infiltration with focal tubular atrophy and interstitial fibrosis (H&E x100)
H&E: Hematoxylin and eosin

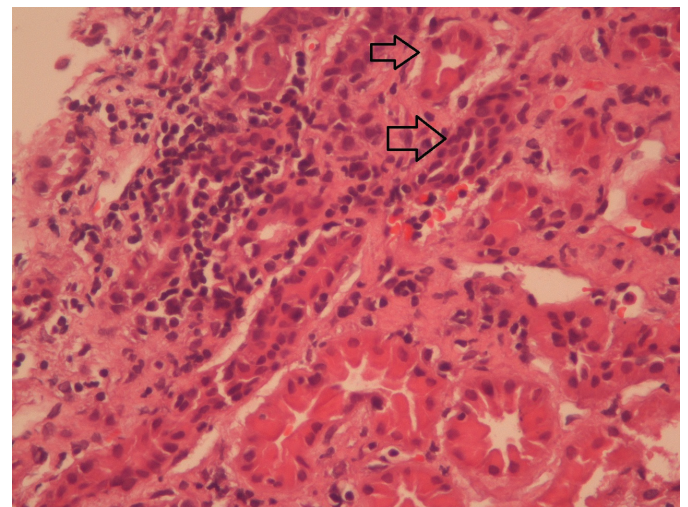


Figure 2. Interstitial inflammatory infiltrate and tubulitis (H&E x400)
H&E: Hematoxylin and eosin

disease.^[5] Therefore, all uveitis cases should be evaluated by a rheumatologist especially in terms of Behcet's syndrome (BS), spondyloarthropathies, sarcoidosis, systemic lupus erythematosus, GPA and relapsing polychondritis. Despite an extensive investigation, the etiology still may not be well-clarified nearly in half of the patients. To date date, the prevalence of TINU syndrome has not been truly estimated because of its rarity. According to some recent observational studies, 2% of uveitis and 15% of ATIN population were found to fulfill the diagnosis of TINU syndrome.^[6,7]

In an early observational study, TINU syndrome was reported to be more frequent in females (female to male ratio 3:1) with a mean age of 15 years for disease onset, and mostly presenting with anterior uveitis (80%).^[2] However,

a recent study has demonstrated that it may not be as common in females (female/male 1.6:1) as previous reports and the disease might be seen more frequently in the adult population (mean age of 46 years) as well.^[8] This change can be explained by the increased disease awareness in the recent years. Our case was of a young man with acute onset bilateral panuveitis. In our region, BS indeed should be placed among differential diagnoses, especially in a young male with panuveitis. The absence of other clinical components of BS, presence of granulomatous inflammation in the eye and negative pathergy test were the elements used for ruling out this possibility.

Based on the analysis of published cases, there is a unique relationship between the time in the emergence of renal and eye disease. The eye is typically involved in a period of 2 months before and 14 months after renal manifestations. As in our case, the synchronous presentation was seen only in 15% of patients.^[2] Interestingly, in a recent study, it has been demonstrated that asymptomatic uveitis may be detected in 50% of cases if ocular examination is performed regularly regardless of the symptoms.^[9] Therefore, all individuals should be investigated attentively in terms of each component of the disease at each outpatient visit. With better understanding of the disease nature in the last decade, prevalence rates have been relatively changed compared to earlier reports. This difference might be explained by the asynchronous pattern of the clinical features, which were not well-known previously. However, subsiding of each component after initiating steroid might be another possible explanation for the diagnostic delays.

Sarcoidosis is of important mimicking clinical condition that should be excluded before diagnosing TINU syndrome. Some experts have speculated that TINU syndrome might be an atypical form of extrapulmonary sarcoidosis according to the described granuloma formation in the kidney, eye and bone marrow in previous reports.^[1] Literature data regarding methods used for excluding sarcoidosis are not homogenous, mainly determined by normal chest X-ray and serum ACE levels. However, it has been well-identified that pulmonary involvement may not be evident in 10% of sarcoidosis and serum ACE levels can be seen normally in nearly half of the patients.^[10] In a study including 45 patients, it was found that combining high levels of serum creatinine with urinary beta2-microglobulin has a predictive value of 100% for diagnosing TINU syndrome.^[11] We were not able to measure serum ACE and beta2-microglobulin levels in our center. Thus, we excluded sarcoidosis based on normal chest X-ray and serum calcium level, and with no evidence of a granulomatous lesion in the renal specimen. Additionally, ANCA-associated vasculitides should also be

considered when a patient manifests with simultaneous eye and renal involvement, but urinalysis and ANCA profile were nonsupporting in this case.

To date, the pathogenesis of TINU syndrome has not been well-addressed. Evidence of infiltration of T-cells and lymphoplasmacytes on renal biopsy, established familial forms of TINU, and case reports seen post infections are some footprints of cellular immunity.^[12-17] On the other hand, IgG antibodies detected against ciliary and tubular cells, high levels of circulating modified CRP (mCRP) in the sera of TINU cases as well as antibodies demonstrated against mCRP in the renal and eye tissue of TINU patients suggest the role of humoral immunity.^[18,19]

No consensus on treatment is currently available. Steroids are the most common preferred first line agent in the setting of acute eye involvement and/or profound renal insufficiency. This recommendation is based on observational experience from the literature of ATIN. Renal prognosis is generally good in contrast to eye disease, which may show high recurrence rates (70%) despite steroid monotherapy.^[20] Therefore, addition of an immunosuppressive agent such as azathioprine, mycophenolate mofetil and methotrexate may be considered for favorable long-term outcome.^[21]

Conclusion

TINU syndrome should be considered in the differential diagnosis of a young male with uveitis and renal involvement. Of note, it should not be forgotten that each component of this unusual disease may not be seen simultaneously. Therefore, the clinician should perform a thorough examination of each manifestation at each visit. Data on this issue is insufficient in rheumatology. We believe that this disease deserves more interest than being an “orphan” among rheumatologists.

Ethics

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: R.Y., N.Ş.Y.B., T.K., Design: R.Y., N.Ş.Y.B., T.K., Data Collection or Processing: R.Y., Analysis or Interpretation: R.Y., N.Ş.Y.B., T.K., Literature Search: R.Y., Writing: R.Y., N.Ş.Y.B., T.K.

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

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

References

1. Dobrin RS, Vernier RL, Fish AL. Acute eosinophilic interstitial nephritis and renal failure with bone marrow-lymph node granulomas and anterior uveitis. A new syndrome. *Am J Med* 1975;59:325-33.
2. Mandeville JT, Levinson RD, Holland GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001;46:195-208.
3. Bodakçi E, Üsküdar Cansu D, Korkmaz C. Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis (TINU) Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2019;41:187-91.
4. Clive DM, Vanguri VK. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). *Am J Kidney Dis* 2018;72:118-28.
5. Tsirouki T, Dastiridou A, Symeonidis C, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26:2-16.
6. Kump LI, Cervantes-Castañeda RA, Androudi SN, Foster CS. Analysis of pediatric uveitis cases at a tertiary referral center. *Ophthalmology* 2005;112:1287-92.
7. Kobayashi Y, Honda M, Yoshikawa N, Ito H. Acute tubulointerstitial nephritis in 21 Japanese children. *Clin Nephrol* 2000;54:191-7.
8. Legendre M, Devilliers H, Perard L, et al. Clinicopathologic characteristics, treatment, and outcomes of tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in adults: A national retrospective stroke-compliant study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3964.
9. Saarela V, Nuutinen M, Ala-Houhala M, Arikoski P, Rönholm K, Jahnukainen T. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in children: a prospective multicenter study. *Ophthalmology* 2013;120:1476-81.
10. Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin JO. Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *J Clin Med* 2020;9:1081.
11. Hettinga YM, Scheerlinck LM, Lilien MR, Rothova A, de Boer JH. The value of measuring urinary β 2-microglobulin and serum creatinine for detecting tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in young patients with uveitis. *JAMA Ophthalmol* 2015;133:140-5.
12. Suzuki K, Nakahata T, Tanaka H, Waga S. Repeat renal biopsy in tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome: report of a case. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 2003;45:445-8.
13. Dusek J, Urbanova I, Stejskal J, Seeman T, Vondrak K, Janda J. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in a mother and her son. *Pediatr Nephrol* 2008;23:2091-3.
14. Tanaka H, Waga S, Nakahata T, et al. Tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome in two siblings. *Tohoku J Exp Med* 2001;194:71-4.
15. Cigni A, Soro G, Faedda R, et al. A case of adult-onset tubulointerstitial nephritis and uveitis ("TINU syndrome") associated with sacroiliitis and Epstein-Barr virus infection with good spontaneous outcome. *Am J Kidney Dis* 2003;42:E4-E10.
16. Grefer J, Santer R, Ankermann T, Faul S, Nölle B, Eggert P. Tubulointerstitial nephritis and uveitis in association with Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Nephrol* 1999;13:336-9.
17. Stupp R, Mihatsch MJ, Matter L, Streuli RA. Acute tubulointerstitial nephritis with uveitis (TINU syndrome) in a patient with serologic evidence for Chlamydia infection. *Klin Wochenschr* 1990;68:971-5.
18. Abed L, Merouani A, Haddad E, Benoit G, Oligny LL, Sartelet H. Presence of autoantibodies against tubular and uveal cells in a patient with tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1452-5.
19. Tan Y, Yu F, Qu Z, et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:93-100.
20. Joyce E, Glasner P, Ranganathan S, Swiatecka-Urban A. Tubulointerstitial nephritis: diagnosis, treatment, and monitoring. *Pediatr Nephrol* 2017;32:577-87.
21. Amaro D, Carreño E, Steeples LR, Oliveira-Ramos F, Marques-Neves C, Leal I. Tubulointerstitial nephritis and uveitis (TINU) syndrome: a review. *Br J Ophthalmol* 2020;104:742-7.

Intra-arterial angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia mimicking temporal arteritis: A case report and review of the literature

Temporal arteritin nadir bir taklitçisi intra-arteriyel eozinofilik anjiyolenfoid hiperplazi: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi

Songül Ince¹, Gözde Kurtuluş², Çiğdem Tokyol², Adem Ertürk³

¹Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Afyonkarahisar, Turkey

²Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Afyonkarahisar, Turkey

³Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Afyonkarahisar, Turkey

Abstract

Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) is a rare benign disease of unknown etiology, characterized by abnormal vascular proliferation. ALHE usually presents with painful, itchy, or asymptomatic lesions in the neck region, particularly around the ears. Clinically, it is usually around the ear, at the border of the scalp. It can be seen as single or multiple nodules or papules lesions on the neck and neck. Medium-sized peripheral muscular artery involvement is rare. A 41-year-old male patient, presented to a rheumatology clinic for 1 year history of a soft painless swelling in his bilateral temporal region. He sustained no preceding trauma to the area and had no additional symptoms. On physical examination, temporal arteries were prominent, but there was no tenderness. The patient had no clinical signs of temporal arteritis. Temporal artery Doppler ultrasound was performed, which revealed an echogenic asymmetric vessel wall thickening in the bilateral superficial temporal arteries. Temporal artery biopsy yielded the final diagnosis of ALHE, a rare vascular involvement of unknown etiology. ALHE is a condition that should be kept in mind in the differential diagnosis of temporal arteritis.

Keywords: Temporal arteritis, angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, vascular proliferation

Öz

Eozinofilik anjiyolenfoid hiperplazi (EALH) farklı klinik ve histopatolojik özelliklere sahip, nadir görülen benign vazoproliferatif bir hastalıktır. En sık görülen klinik prezentasyon, baş ve boyun bölgesindeki dermal ve subkütan ağrısız nodüllerdir. Orta büyüklükteki periferik müküller arter tutulumu nadirdir. Kırk bir yaşında erkek hasta, 1 yıldır bilateral temporal bölgede ağrısız şişlik şikayeti nedeniyle romatoloji polikliniğine başvurdu. Ek semptomu olmayan hastanın, temporal bölgede travma öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde temporal arterler belirgindi, ancak hassasiyet yoktu. Temporal arterit klinik bulguları olmayan hastanın temporal arter Doppler ultrasonografisinde bilateral yüzeysel temporal arter damar duvarı ekojenitesinde asimetrik kalınlaşma saptandı. Temporal arter biyopsisiyle, etiyojisi bilinmeyen nadir bir vasküler tutulum olan EALH tanısı konuldu. Temporal arterit ayırıcı tanısında EALH de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Temporal arterit, eozinofilik anjiyolenfoid hiperplazi, vasküler proliferasyon

Introduction

Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) is a benign vasoproliferative disorder of unknown etiology.^[1] The majority (70%) of affected patients are women in their third to the fifth decade of life. Affected patients may have

a family history. ALHE frequently involve the skin of the head and neck, particularly in the periauricular area and the scalp. Systemic involvement is rare in ALHE.^[2-5]

Being a rare disorder that may mimic several conditions such as lipoma, sebaceous cyst, Dupuytren's disease, or giant

Correspondence / İletişim:

Songül Ince MD, Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Afyonkarahisar, Turkey

Phone: +90 553 426 73 85 E-mail: songulince07@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5006-640

Received / Geliş Tarihi: 16.03.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 22.08.2022

Cite this article as / Atıf: Ince S, Kurtuluş G, Tokyol Ç, Ertürk A. Intra-arterial angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia mimicking temporal arteritis: a case report and review of the literature. Ulus Romatol Derg 2022;14(3):150-154

©Copyright 2022 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



cell arteritis^[2,6,7], ALHE may impose a diagnostic challenge with a risk of misdiagnosis or delayed diagnosis.^[8-11]

Here, we present a case of intra-arterial ALHE mimicking temporal arteritis with prominent temporal arteries.

Case Report

A 41-year-old male patient was referred to the rheumatology outpatient clinic with the suspected diagnosis of temporal arteritis due to bilateral swelling in the temporal region. The patient described a painless, non-pruritic swelling in the temporal region bilaterally lasting for 1 year along with no history of trauma, bruising, bleeding, or a chronic disease. The patient had no signs/symptoms related to polymyalgia rheumatica, while jaw claudication or visual symptoms were also absent.

Physical examination revealed a painless subcutaneous nodule on the surface of prominent temporal arteries bilaterally in the temporal region. No murmurs were noted in the temporal and carotid arteries, and there was no significant pulsation in the temporal arteries (Figure 1). Previous cranial computed tomography had revealed the thickening of the vessel wall in the superficial frontal branches of both temporal arteries, which was in the foreground on the right side. Temporal artery Doppler ultrasound was performed, which revealed an echogenic asymmetric vessel wall thickening in the bilateral superficial temporal arteries (Figure 2). Hemogram findings, eosinophil count, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein levels and blood biochemistry findings were within the normal limits. An excisional biopsy of the temporal artery was performed. In the histological examination, an intravascular proliferation was noted that was composed of epithelioid endothelial cells, lymphocytes, and many eosinophils. There were no multinucleated giant cells or granulomatous inflammation. Immunohistochemical staining showed positive immunoreactivity for CD 68 (focal), CD 31, CD 34 and elastin (focal) expression. Histological analysis of the lesion revealed a diagnosis of eosinophilic angiolymphoid



Figure 1. Enlargement of the right and left superficial temporal artery

hyperplasia involving branches of the superficial temporal artery (Figures 3 and 4). Although the patient was referred to the relevant departments for surgical excision, medical treatment, laser therapy, or cryotherapy, he refused the treatment.

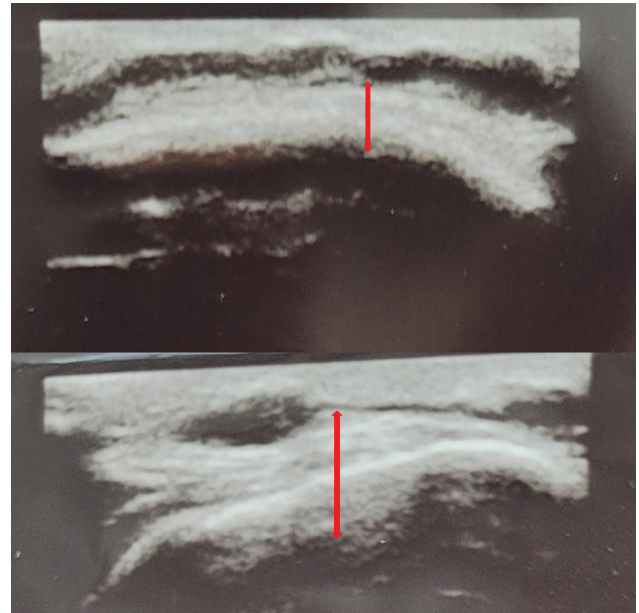


Figure 2. Ultrasound image of a branch of left superficial temporal artery showing asymmetric thickening of the vessel wall, producing a halo around the lumen

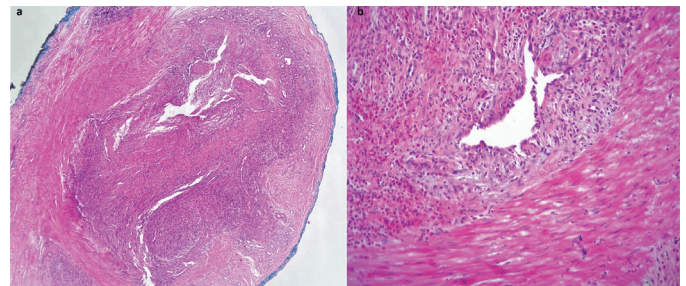


Figure 3A. Arterial structure with peripheral inflammation obliterating the lumen (x40 HE), **B.** Prominence and neovascularization of endothelial cells in the arterial wall (x200 HE)

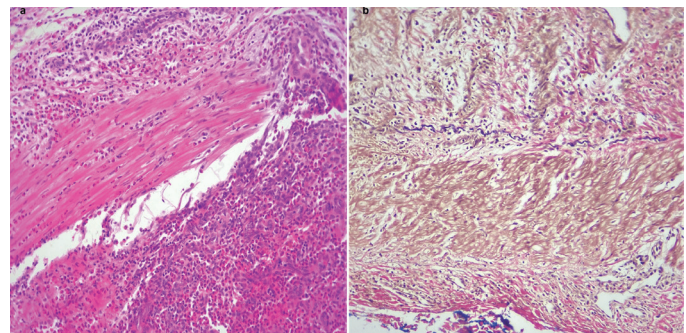


Figure 4A. Inflammatory cells characterized by mixed inflammation in the entire vessel wall (x200 HE), **B.** Verhoeffvan Gieson staining showing the internal elastic lamina (x200 HE)

Discussion

ALHE is an uncommon disorder with its exact prevalence remains unknown, while several cases have been reported worldwide.^[12,13] Although some authors consider ALHE a reactive process, it has also been suggested to represent a neoplastic process.^[14,15] ALHE lesions usually present as single or multiple nodules in the head and neck region, especially in the periauricular area.^[1,3] The lesions may be associated with pruritis, pain and ulceration, or an overlying pulsation.^[16-19] In a review by Adler et al.^[5], no gender-based differences were noted in the prevalence of ALHE along with an asymptomatic course in 15.4% of patients, while the most common localizations were considered as ear and periauricular area (36.3%), followed by face (28.2%) and scalp (17.3%).

Our patient had bilateral superotemporal lesions with no accompanying symptoms and was referred to our clinic with a suspected diagnosis of temporal arteritis due to bilateral prominent temporal arteries. In the current examination, Doppler ultrasound also revealed an echogenic asymmetric localized vessel wall thickening in the bilateral superficial temporal arteries, while the definitive diagnosis was made by the histopathological evaluation.

For ALHE cases involving the temporal region, the temporal arteritis is suggested to be considered in the

differential diagnosis.^[12] ALHE lesions can be seen adjacent to an artery, their development within the muscular artery is very rare.^[20] Previous case reports indicated that the involved arteries comprise the temporal artery^[2,6,12,14,20-31], radial artery^[32-34], facial artery^[35], post-auricular artery^[36], popliteal artery^[37], brachial artery^[38,39], occipital artery^[39], ulnar artery^[9,40] and axillary artery^[41] among these, cases of ALHE developed within the temporal arteries (Table 1).

Temporal arteritis is a vasculitis that can involve large- and medium-sized vessels. Presenting symptoms in patients with temporal arteritis may include tenderness in the temporal region, jaw claudication, localized headache, skin necrosis, eye involvement (i.e., ischemic optic neuropathy), fever, malaise, constitutional symptoms, polymyalgia rheumatica-like symptoms, arthralgia, myalgia and skin necrosis, whereas these symptoms are not expected in intra-arterial ALHE.^[6,20,28] Nonetheless, temporal arteritis and intra-arterial ALHE may have some common manifestations, and the histopathological examination is required for definitive diagnosis.^[2] Histologically, ALHE show varying degrees of nodular and diffuse lymphocytic infiltrates with eosinophils and an angio-proliferative lesion characterized by plump endothelial cells.^[4] Mimicking vascular conditions include epithelioid hemangioendothelioma, Kimura's disease, angiosarcoma, eosinophilic granulomatosis with

Table 1. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) of the temporal artery

Authors	Case number	Age	Sex	Location	Artery	Eosinophil Counts
Grishman et al. ^[21] (1995)	1	48	F	Bitemporal area	Temporal artery	2.800/mm ³ (24%)
Vadlamudi and Schinella ^[22] (1998)	2	20	M	The left forehead	Temporal artery	Unspecified
Kitamura et al. ^[6] (1999)	3	68	F	Right temporal area	Temporal artery, superior branch	Unspecified
Poilpre et al. ^[23] (1999)	4	35	F	Left temporal area	Temporal artery	Unspecified
Aurello et al. ^[24] (2003)	5	40	M	Right temporal area	Temporal artery, superior branch	Unspecified
Sandstad et al. ^[25] (2003)	6	44	M	Right temporal area	Temporal artery	Unspecified
Chopra et al. ^[26] (2007)	7	46	M	Left temporal area	Temporal artery	Unspecified
Koubaa et al. ^[27] (2008)	8	34	M	The right forehead	Temporal artery branch	Unspecified
Grum et al. ^[28] (2010)	9	37	M	Left temporal area	Superficial temporal artery	17% (count not unspecified)
Hsiao and Wu ^[20] (2012)	10	45	M	Left temporal area	Temporal artery	Unspecified
		35	M	The left forehead	Temporal artery, frontal branch	Unspecified
Giovagnorio and Miozzi ^[12] (2013)	11	60	M	Right temporal area	Superficial temporal artery	Normally specified (count not unspecified)
Imran ^[29] (2016)	12	29	M	Left temporal area	Temporal artery branch	Normally specified (count not unspecified)
Warner et al. ^[14] (2017)	13	59	F	Left temporal area	Frontal branch of the superficial temporal artery	Normally specified (count not unspecified)
Ansari et al. ^[30] (2019)	14	32	M	Right temporal area	Temporal artery	Unspecified
Li et al. ^[2] (2020)	15	20	M	Right temporal area	Temporal artery	Normally specified (count not unspecified)
Nakajima et al. ^[31] (2021)	16	54	F	Right temporal area	Temporal artery	Unspecified
The present case (2021)	17	41	M	Bilateral temporal area	Superficial temporal artery	320/mm ³ (4%) normally detected

polyangiitis. Conditions which may involve the scalp and subcutaneous tissue in the head region, such as Kaposi's sarcoma, metastasis, lymphoma and pyogenic granuloma, should also be considered in the differential diagnosis.^[2,4]

In this case, temporal arteritis was suspected because of the prominence of the temporal arteries. The patient's age, normal acute phase response parameters, the absence of fever and constitutional symptoms, as well as lack of visual symptoms or symptoms related to polymyalgia rheumatica were the findings not supportive for the temporal arteritis diagnosis. In this study, although the halo sign in the temporal arteries was not typically seen on Doppler ultrasound imaging, there was echogenic asymmetric vessel wall thickening in the bilateral superficial temporal arteries. In fact, the halo sign, which is hypoechoic thickening of the temporal artery wall in Doppler ultrasound imaging, is frequently used in clinical practice in the diagnosis of temporal arteritis. Halo sign can also be evident, but less frequently, in other conditions such as infection, polymyalgia rheumatica and malignancy.^[8,42] The finding of halo sign on ultrasound in ALHE has been previously reported in one case report.^[8] The halo sign in temporal arteritis is not always related to an inflammatory process and may refer to an edema in the vessel wall rather than an inflammatory process.^[8,43] In the case of intra-arterial ALHE, the halo sign can be seen if the vessel lumen is not completely obliterated. Indeed, the halo sign in intra-arterial ALHE has been associated with the presence of marked thickening of the vessel wall due to perivascular infiltrate.^[8]

Conclusion

In conclusion, our findings indicate that ALHE, as a rare disorder, should be considered in the differential diagnosis of temporal arteritis, as it may mimic temporal arteritis in terms of clinical appearance and Doppler ultrasound findings.

Ethics

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient for the anonymized information to be published in this article.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: S.İ., A.E., Design: S.İ., A.E., Data Collection or Processing: S.İ., A.E., G.K., Ç.T., Analysis or Interpretation: S.İ., A.E., G.K., Ç.T., Literature Search: S.İ., A.E., G.K., Ç.T., Writing: S.İ., A.E., G.K., Ç.T.

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

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

References

1. Amin A, Umashankar T, Dsouza CO. Intra-Arterial Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia: A Rare Case Report of Peripheral Medium Sized Muscular Artery Involvement. *J Clin Diagn Res* 2015;9:16-7.
2. Li E, Sinard J, Distefano A, Sohrab M. Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia with Clinical Presentation Concerning for Juvenile Temporal Arteritis. *Ocul Oncol Pathol* 2020;6:25-30.
3. Kakşı SA, Balevi A, Yüksel M, Özdemir M, Cakir A. Kriyoterapi ile kümelenen eozinofilili Anjiolenfoid hiperplazi. *Türkiye Klinikleri Dermatoloji* 2016;26:50-3.
4. Fite-Trepal L, Martos-Fernandez M, Alberola-Ferranti M, Pablo-Garcia-Cuenca A, Bescosatin C. Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia Involving the Occipital Artery: Case Report and Review of Literature. *J Clin Diagn Res* 2017;11:21-3.
5. Adler BL, Krausz AE, Minuti A, Silverberg JI, Lev-Tov H. Epidemiology and treatment of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE): A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:506-12.
6. Kitamura H, Ito S, Kuwana N, Yutani C. Epithelioid hemangioma of the temporal artery clinically mimicking temporal arteritis. *Pathol Int* 1999;49:831-5.
7. Ahmad SM, Wani GM, Khursheed B, Qayoom S. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia mimicking multiple cylindromas: a rare case report. *Indian J Dermatol* 2014;59:423.
8. Arnander MW, Anderson NG, Schönauer F. The ultrasound halo sign in angiolymphoid hyperplasia of the temporal artery. *Br J Radiol* 2006;79:184-6.
9. Krapohl BD, Machens HG, Reichert B, Mailänder P. A rare vasoproliferative lesion: angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the hand. *Br J Plast Surg* 2003;56:168-70.
10. Lie JT, Gordon LP, Titus JL. Juvenile temporal arteritis. Biopsy study of four cases. *JAMA* 1975;234:496-9.
11. Lim CB, Khanduja V, Aleong JA, Douek M. A bloody mess: scalp lump misidentified. *J R Soc Med* 2005;98:64-5.
12. Giovagnorio F, Miozzi F. US and color Doppler findings in angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia involving the superficial temporal artery. *J Med Ultrason* (2001) 2013;40:69-71.
13. Goldsmith W, Gilchrist K, Leffell P. Angiolymphoid Hyperplasia with Eosinophilia and Kimura Disease. In: Fitzpatrick TB, editor. *Dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, Health Professions Division. New York: 2008;313-4.
14. Warner N, Marks JG, Cartee TV. Successful Treatment of Angiolymphoid Hyperplasia With Eosinophilia With Arterial Ligation and Pulsed Dye Laser. *Dermatol Surg* 2017;43:981-3.
15. Lee WJ, Kim MS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with arteriovenous malformation. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:272-3.
16. Guo R, Gavino AC. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med* 2015;139:683-6.

17. Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol* 1969;81:1-14.
18. Olsen TG, Helwig EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. A clinicopathologic study of 116 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:781-96.
19. Fetsch JF, Weiss SW. Observations concerning the pathogenesis of epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia). *Mod Pathol* 1991;4:449-55.
20. Hsiao HT, Wu YH. Intra-arterial angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the temporal artery: Report of two cases and review of the literature. *Dermatologica Sinica* 2012;30:79-100.
21. Grishman E, Wolfe D, Spiera H. Eosinophilic temporal and systemic arteritis. *Hum Pathol* 1995;26:241-4.
22. Vadlamudi G, Schinella R. Traumatic pseudoaneurysm: A possible early lesion in the spectrum of epithelioid hemangioma/angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Am J Dermatopathol* 1998;20:113-7.
23. Poilpre M, Belleanne G, Trouette H, Lemaistre S, De Mascarel A. A nodular lesion of the left temporal artery. *Ann Pathol* 1999;19:53-4.
24. Aurello P, Cicchini C, D'Angelo F, Di Gioia CR, D'Amati G. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: A rare artery lesion. *Anticancer Research* 2003;23:3069-72.
25. Sandstad E, Aksnes H, Sund S, Reinholt FP. Recurrent angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia mimicking temporal arteritis associated with nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 2003;59:206-11.
26. Chopra P, Handoo A, Parakh R. Epithelioid hemangioma of the temporal artery: a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2007;50:595-8.
27. Koubaa W, Verdier M, Perez M, Wechsler J. Intra-arterial angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *J Cutan Pathol* 2008;35:495-8.
28. Grum F, Hufendiek K, Franz S, et al. High-resolution color-coded sonography in angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia presenting as temporal arteritis. *Circulation* 2010;121:1045-6.
29. Imran AA. Angiolymphoid Hyperplasia With Eosinophilia—A Rare Entity. *Biomedica* 2016;32:257-60.
30. Ansari G, Pakozdi A, Etomi O. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia mimicking temporal arteritis. *Rheumatology Advances in Practice* 2019;3:rkz024.001
31. Nakajima K, Kuroda E, Takeuchi S, Kadono T, Miyagaki T. Recurrent angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia with CCR4 expression. *Dermatol Sinica* 2021;39:99-100.
32. Morton K, Robertson AJ, Hadden W. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: report of a case arising from the radial artery. *Histopathology* 1987;11:963-9.
33. Sandbank J, Zelikovski A, Haddad M, Sternberg E. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (epithelioid hemangioma). *J Cardiovasc Surg* 1991;32:370-2.
34. Khaira HS, Deshmukh NS, Vohra RK. Angiolymphoid hyperplasia presenting as a radial artery aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:178-9.
35. Kimura Y, Tsutsumi T, Kuroishikawa Y, Kishimoto S. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia arising from the facial artery. *J Laryngol Otol* 2003;117:570-3.
36. Cornelius RS, Biddinger PW, Gluckman JL. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the head and neck. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:916-8.
37. Ghotbi R, Sotiriou A, Mlinaric M. Epitheloides Hämangiom der A. poplitea. *Der Chirurg* 1999;70:1494-6.
38. Arnold M, Geilen CC, Coupland SE, et al. Unilateral angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia involving the left arm and hand. *J Cutan Pathol* 1999;26:436-40.
39. Vandy F, Izquierdo L, Liu J, Criado E. Angiolymphoid hyperplasia involving large arteries. *J Vasc Surg* 2008;47:1086-9.
40. Ozcanli H, Ozenci AM, Ozcanli C, Ibis S, Gurer IE. Angiolymphoid hyperplasia: a case of a rare arterial involvement and successful recurrence treatment with laser therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1106-7.
41. Bhat SP, Moorthy N, Ramalingam R, Jayapal M, Nanjappa MC. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia presenting as a giant axillary artery aneurysm. *Vascular* 2010;18:49-52.
42. Neshet G, Shemesh D, Mates M, Sonnenblick M, Abramowitz HB. The predictive value of the halo sign in color Doppler ultrasonography of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2002;29:1224-6.
43. Schmidt WA, Kraft HE, Vorpahl K, Volker L, Gromnica-Ihle EJ. Color duplex ultrasonography in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997;337:1336-42.

This is not only a question, but also an invitation; are rheumatologists “choosing wisely” in Turkey?

Bu sadece bir soru değil, aynı zamanda bir davet; Türkiye’de romatologlar “akılcı seçimler” yapıyor mu?

© Oğuz Abdullah Uyaroğlu

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

Abstract

In 2012, the American Board of Internal Medicine Foundation launched a health initiative campaign named “Choosing Wisely” to advance a national dialog on avoiding unnecessary medical tests, treatments, and procedures. Each specialty society, including the American College of Rheumatology, developed evidence-based recommendation lists about tests and treatments that were overused and did not provide meaningful benefit to patients. In Turkey, only the Turkish Society of Internal Medicine published their recommendations within the scope of this campaign. The Turkish Society for Rheumatology should also publish its Choosing Wisely recommendations.

Keywords: Choosing wisely, autoantibody tests, rheumatology

Öz

2012 yılında, Amerikan İç Hastalıkları Kurulu Vakfı, gereksiz tıbbi testler, tedaviler ve prosedürlerden kaçınma konusunda ulusal bir diyalog başlatmak için “Choosing Wisely” (Akılcı Seçimler) adlı bir sağlık kampanyası başlattı. Amerikan Romatoloji Koleji de dahil olmak üzere her uzmanlık topluluğu, aşırı kullanılan ve hastalar için anlamlı fayda sağlamayan testler ve tedaviler hakkında kanıta dayalı öneri listeleri geliştirdi. Türkiye’de bu kampanya dahilinde sadece Türk İç Hastalıkları Derneği önerilerini yayınlamıştır. Türkiye Romatoloji Derneği de Choosing Wisely önerilerini yayınlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Akılcı seçimler, otoantikör testleri, romatoloji

Dear Editor,

The American Board of Internal Medicine Foundation launched a health initiative campaign named “Choosing Wisely” in 2012 to advance a national dialog on avoiding unnecessary medical tests, treatments, and procedures. Then, each specialty society developed lists of evidence-based recommendations about overused tests and treatments that did not provide benefits. Currently, the Choosing Wisely campaign has partnered with more than 70 societies involving more than one million clinicians^[1] in the US, Canada, Australia and Europe. In Turkey, the Turkish Society of Internal Medicine has been working with the

European Federation of Internal Medicine within the frame of the Choosing Wisely Project since 2017.^[2]

It is always important to perform appropriate diagnostic autoantibody tests in rheumatology practice. In a study to evaluate the serological and clinical features of patients referred through a central triage system because of a positive anti-nuclear antibody (ANA), approximately 15% of referrals had only antibodies to DFS70, the vast majority of which did not have clinical evidence for an ANA associated rheumatic disease.^[3] Unnecessarily studied positive test results encourage inappropriate referrals from primary and secondary care physicians to tertiary care specialists.

Correspondence / İletişim:

Oğuz Abdullah Uyaroğlu MD, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of General Internal Medicine, Ankara, Turkey

Phone: +90 506 846 55 83 E-mail: oguzuyaroglu@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0440-2026

Received / Geliş Tarihi: 26.04.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 24.08.2022

Cite this article as / Atıf: Uyaroğlu OA. This is not only a question, but also an invitation; are rheumatologists “choosing wisely” in Turkey?

Ulus Romatol Derg 2022;14(3):155-156

©Copyright 2022 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

©Telif Hakkı 2022 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



There is clear common ground with efforts to optimize autoantibody tests using and Choosing Wisely campaign. The starting point is to define the most common wrong practices in terms of overuse -and of course underuse could also be a problem- of diagnostics and therapeutic interventions to choose wisely, especially in the post-pandemic world.

The American College of Rheumatology had five recommendations for physicians and patients should question below;^[4]

1. Don't test ANA sub-serologies without a positive ANA and clinical suspicion of immune-mediated disease.
2. Don't test for Lyme disease as a cause of musculoskeletal symptoms without an exposure history and appropriate exam findings.
3. Don't perform magnetic resonance imaging of the peripheral joints to routinely monitor inflammatory arthritis.
4. Don't prescribe biologics for rheumatoid arthritis before a trial of methotrexate (or other conventional non-biologic disease-modifying antirheumatic drugs).
5. Don't routinely repeat dual energy X-ray absorptiometry scans more often than once every two years.

The top 5 issues may change according to time, health policies of countries, socio-cultural and economic conditions. This viable solution requires active and organized efforts, and the most important and leading of these organizations are professional societies such as the Turkish Society for Rheumatology. Are the recommendations by The American College of Rheumatology applicable to even in Turkey?

The coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic has changed the socio-cultural and economic balances worldwide. Countries with the strongest economies in the world were helpless against the pandemic, and the pandemic led them to revise and question their health systems. Additionally, it reminded us once again how vital the rational management of existing resources is, such as

avoiding unnecessary tests. As an example, the evidence of elevated false-positive autoantibody levels following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection should be a warning to avoid unnecessary testing.^[5]

In the post-COVID-19 era, the Choosing Wisely philosophy will be much more meaningful and these recommendations may need to be revised.

I believe that it is time to start an awareness for Choosing Wisely campaign in the field of Rheumatology in Turkey. The Rheumatology Societies should take the initiative to launch a Choosing Wisely campaign in Rheumatology. I want to start the discussion of this topic with a question: What are the top 5 problems/recommendations in the field of rheumatology in Turkey?

Ethic

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

Financial Disclosure: The author declare that they have no relevant financial disclosures.

References

1. Wolfson D, Santa J, Slass L. Engaging physicians and consumers in conversations about treatment overuse and waste: a short history of the choosing wisely campaign. *Acad Med* 2014;89:990-5.
2. Yildiz P, Tanriover MD, Unal S. Turkish Society of Internal Medicine choosing wisely project. *Eur J Intern Med* 2020;76:125-6.
3. Fitch-Rogalsky C, Steber W, Mahler M, et al. Clinical and serological features of patients referred through a rheumatology triage system because of positive antinuclear antibodies. *PLoS One* 2014;9:e93812.
4. Choosing Wisely Campaign. American College of Rheumatology. Five Things Physicians and Patients Should Question. Released February 21, 2013; Last reviewed 2021. Available from: <https://www.choosingwisely.org/societies/american-college-of-rheumatology/>
5. Bhadelia N, Olson A, Smith E, et al. Longitudinal analysis reveals elevation then sustained higher expression of autoantibodies for six months after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv* 2022.

Abdurrahman Tufan

Adem Küçük

Ahmet Eftal Yücel

Ahmet Karataş

Ahmet Omma

Ali Şahin

Amra Adrovic

Atalay Doğru

Belkıs Nihan Coşkun

Berkan Armağan

Bünyamin Kısacık

Burak İnce

Cemal Bes

Cengiz Korkmaz

Döndü Üsküdar Cansu

Duygu Ersözlü

Duygu Temiz Karadağ

Ediz Hüseyin Dalkılıç

Emel Orge Gönüllü

Emre Bilgin

Ertuğrul Çağrı Bölek

Fatih Yıldız

Fatma Alibaz Öner

Feride Göğüş

Gezmiş Kimyon

Gökhan Keser

Gökhan Sargın

Hakan Babaoğlu

Hakan Emmungil

İsmail Sarı

Kenan Barut

Koray Ayar

Levent Kılıç

Mert Öztaş

Meryem Can

Muhammet Çınar

Mustafa Özmen

Nazife Şule Yaşar Bilge

Nilüfer Alpay Kanitez

Nuh Ataş

Ömer Karadağ

Önay Gerçik

Özlem Özdemir İş

Rıdvan Mercan

Sibel Bakırcı

Sibel Yılmaz Öner

Sinem Nihal Esatoglu

Süleyman Serdar Koca

Timuçin Kaşifoğlu

Umut Kalyoncu

Veli Yazısız

Yasemin Yalçınkaya

Zeynep Özbalkan Aşlar

Abdulsamet Erden	124	Gezmiş Kimyon	106
Abdurrahman Tufan	29	Gözde Kurtuluş	150
Adem Ertürk	150	Gülen Hatemi	131
Ahmet Emre Eşkazan	131	Gülşen Özen	117
Ahmet Kor	15	Gülşah Karakaya	87
Ahmet Omma	124	Hakan Babaoğlu	100
Akın Dayan	117	Hakan Emmungil	110
Andaç Komaç	74	Hamit Küçük	29
Arzu Cennet Işık	112	Haner Direskeneli	81
Aslı Karadeniz Yönel	117	Hülya Vahedi	32
Aysun Aksoy	81	İzzet Fresko	131
Ayşe Çefle	74	Kerim Aslan	7
Ayşe Dursun	29	Kevser Gök	15
Ayten Yazıcı	74	Kübra Erol Kalkan	110
Banu Acar	94	Levent Kılıç	87
Berkan Armağan	124	Lütfi Akyol	7, 58
Berna Cafer Karalar	1	Mehmet Ali Balcı	58
Berna Göker	29	Mehmet Engin Tezcan	23, 112
Betül Öğüt	29	Mehmet Pamir Atagündüz	117
Birkan İlhan	81	Mehmet Sayarlıoğlu	7
Cemal Gürbüz	7	Mehtap Tınazlı	32
Cengiz Korkmaz	36	Melike Mehveş Kaplan	94
Ceren Tuncer Sakar	87	Melike Melikoğlu	131
Cüneyt Karagöl	94	Merve Cansu Polat	94
Çiğdem Tokyol	150	Mete Pekdikler	106
Deniz Arık	36	Metin Özgen	7
Deniz Aydın	32	Muhlis Cem Ar	131
Döndü Üsküdar Cansu	36	Murat Kavas	112
Ebru Atalar	15	Murat Sünbül	117
Elif Çelikel	94	Mustafa Dinler	36
Emire Seyahi	131	Müge Sezer	94
Emre Bilgin	87	Narges Nazeri	40
Esra Fırat Oğuz	15	Nazife Şule Yaşar Bilge	146
Fatma Alibaz Öner	137	Nesrin Şen	112
Fatma Alibaz-Oner	81	Nevsun İnanç	117
Fatma Aydın	94	Nilüfer Tekgöz	94
Filiz Özel	1	Nimet Öner	94

Oğuz Abdullah Uyaroğlu	155	Sinem Nihal Esatoğlu.....	131
Orhan Küçükşahin.....	124	Songül İnce	150
Özcan Erel	15	Timuçin Kaşifoğlu.....	146
Özge Polat Korkmaz	81	Tuba Kurt.....	94
Özkan Varan	29	Tuğrul Elverdi.....	131
Özlem Özdemir Işık	74	Tümay Ak	131
Pınar Akyüz Dağlı	124	Ufuk İlgen.....	110
Reşit Yıldırım.....	36, 146	Umut Kalyoncu	87
Reyhan Bilici Salman.....	66	Vedat Hamuryudan	131
Selin Karacaoğlu.....	124	Yasemin Tokem.....	1
Sema Kaymaz Tahra	137	Yeşim Özgüler	131
Seminur Haznedaroğlu	66	Yüksel Maraş.....	15
Serdal Uğurlu	131	Zahide Ekici Tekin.....	94
Serdar Can Güven	124	Zeinab Saremi.....	40
Serkan Coşkun.....	94	Zeliha Ademoğlu	110
Sevtap Acer Kasman	23		

Akılcı seçimler/Choosing wisely	155	İmmünolojik özellikler/Immunological characteristics.....	66
Anca ilişkili vaskülit/Anca-associated vasculitis	29	İmmünoşüpresif ajanlar/Immunosuppressive agents.....	131
ANCA/ANCA	124	İntertisiyel akciğer hastalığı/Interstitial lung disease	23
Ankylosing spondylitis/Ankilozan spondilit	117	Kansere bağlı polikondrit/ Cancer-related polychondritis	40
Anti-Jo-1/Anti-Jo-1	110	Karaciğer absesi/Liver abscess	36
Anti-nötrofil sitoplazmik antikorla ilişkili vaskülit/ Anti-neutrophil cytoplasmic antibody- associated vasculitis.....	131	Karaciğer nekrozu/Hepatic necrosis.....	36
Anti-TNF/Anti-TNF	40	Klinik özellikler/Clinical characteristics.....	66
Anti-tümör nekroz faktör- α / Antitumor necrosis factor- α	7	Komorbidite/Comorbidity.....	23
Antifosfolipid antikor sendromu/ Antiphospholipid antibody syndrome.....	36	Kondrokalsinozis/Chondrocalcinosis	106
Antiromatizmal ajanlar/Antirheumatic agents.....	58	Kraniyal/Cranial.....	74
Aşı/Vaccination.....	110	Kutanöz/Cutaneous.....	112
bDMARD/bDMARD	87	Lojistik regresyon/Logistic regression	87
Behçet hastalığı/Behçet's disease	7, 15, 81	Lokalize skleroderma/Localized scleroderma	32
Biyobelirteç/Biomarker	100	MEFV mutasyonu/MEFV mutations.....	94
Cardiovascular risk/Kardiyovasküler risk	117	Miyelodisplastik sendrom/ Myelodysplastic syndromes.....	106
COVID-19/COVID-19.....	110	Miyozit/Myositis	110
Depresyon/Depression.....	81	Mortalite/Mortality	58
Dev hücreli arterit/Giant cell arteritis	74	Nörobeçet/Neurobeçet.....	7
Ekstra-kraniyal/Extra-cranial.....	74	Organ hasarı/Organ damage.....	131
Eozinofilik anjiyolenfoid hiperplazi/ Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia.....	150	Otoantikor testleri/Autoantibody tests	155
Eritema nodozum/Erythema nodosum	112	Öz bakım/Self-care.....	1
Fasiit/Fasciitis	32	Periyodik ateş/Periodic fever	94
Fırsatçı enfeksiyonlar/Opportunistic infections	131	PFAPA sendromu/PFAPA syndrome	94
Geçerlilik/Validity.....	1	Pirofosfat artropatisi/Pyrophosphate arthropathy	106
Görüntüleme/Imaging	74	Plazma değişimi/Plasma exchange	131
Granulomatosis with polyangiitis/ Granülomatöz polianjit	124	Plazmaferez/Plasmapheresis	131
Güvenilirlik/Reliability	1	Polikondrit/Polychondritis	40
Hastalık aktivitesi/Disease activity	137	Pozitron emisyon tomografisi/ Positron emission tomography	74
Hipofiz adenomu/Pituitary adenoma	40	Prognoz/Prognosis	137
İMA/IMA.....	15	Psödogut/Pseudogout	106
		Psödonöroartropati/Pseudoneuroarthropathy	106
		Restless leg syndrome/Huzursuz bacak sendromu.....	124
		Rheumatoid arthritis/Romatoid artrit	117

Romatoid artrit/Rheumatoid arthritis	1, 23, 58, 87	Temporal arter/Temporal artery.....	29
Romatoloji/Rheumatology.....	1, 146, 155	Temporal arterit/Temporal arteritis	74, 150
S100A12/S100A12.....	100	TİNU sendromu/TINU syndrome.....	146
Sarkoidoz/Sarcoidosis.....	112	Tiroid/Thyroid.....	23
Serebral venöz sinüs trombozu/ Cerebral venous sinus thrombosis	7	Tiyol/disülfid homeostazisi/ Thiol/disulfide homeostasis	15
Serum amiloid A/Serum amyloid A.....	100	Tubulointerstisyel nefrit/ Tubulointerstitial nephritis.....	146
Sinovit/Synovitis.....	32	Tumor necrosis factor antagonist/ Tümör nekroz faktör antagonist.....	117
Sistemik lupus eritematoz/ Systemic lupus erythematosus.....	36	Uyku kalitesi/Sleep quality.....	81
Sistemik lupus eritematozus/ Systemic lupus erythematosus.....	66	Üveit/Uveitis	146
Sleep quality/Uyku kalitesi.....	124	Vasküler proliferasyon/Vascular proliferation.....	150
Takayasu arteriti/Takayasu's arteritis.....	137	Vaskülit/Vasculitis.....	29, 100
Tedavi kararı/Treatment decision	87	Yanıt tahmini/Response prediction	87
Tedavi/Treatment.....	7, 32	Yorgunluk/Fatigue	81
Tekrarlayan polikondrit/Relapsing polychondritis	40		

