

Derginin önceki adı: RAED Dergisi / formerly RAED Journal



# Ulusal ROMATOLOJİ Dergisi

ISSN: 2651-2653  
Journal of Turkish Society for Rheumatology [www.romatolojidergisi.org](http://www.romatolojidergisi.org)

Cilt / Volume: 15 • Sayı / Issue: 1 • Mart / March 2023

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



S. Özbek, 2022

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**  
Sedat Kiraz

**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 (2023-2025) /  
Turkish Society for Rheumatology Executive Committee (2023-2025)**

**Başkan / President**

Sedat Kiraz, Ankara, Türkiye

**Sayman / Treasurer**

Abdulsamet Erden, Ankara, Türkiye

**Başkan Yardımcısı / Vice President**

Ali İhsan Ertenli, Ankara, Türkiye

**Üyeler / Members**

Ahmet Omma, Ankara, Türkiye

**Genel Sekreter / Secretary General**

Umut Kalyoncu, Ankara, Türkiye

Göksal Keskin, Ankara, Türkiye

Ayten Yazıcı, Kocaeli, Türkiye

**Bölüm editörleri /  
Section editors**

Servet Akar, İzmir

Kenan Aksu, İzmir

Bahar Artım Esen,  
İstanbul

Berna Göker, Ankara

Nevsun İnanc, İstanbul

Ayşen Tan, Ankara

Serdal Uğurlu, İstanbul  
Eftal Yücel, Ankara

**İstatistik editörü /  
Statistics editor**

Koray Taşçılar, Almanya

**İçerik editörleri /  
Content editors**

Hakan Babaoğlu, Ankara

Murat Torgutalp, Almanya

**Yapım editörleri /  
Production editors**

Emre Bilgin, Ankara

Gerçek Can, İzmir

Sinem Nihal Esatoğlu,  
İstanbul

**Bilimsel Danışma Kurulu /  
Scientific Advisory Board**

Ali Akdoğan, Ankara

Sibel Aydın - Ottawa, Kanada

Müge Bıçakçıl, İstanbul

Ayşe Çefle, Kocaeli

Ediz Dalkılıç, Bursa

Doruk Erkan, New York, ABD

Ali İhsan Ertenli, Ankara

Ahmet Gül, İstanbul

Vedat Hamuryudan, İstanbul

Murat İnanc, İstanbul

Yasemin Kabasakal, İzmir

Timuçin Kaşifoğlu, Eskişehir

Gökhan Keser, İzmir

Sedat Kiraz, Ankara

Süleyman Serdar Koca, Elazığ

Cengiz Korkmaz, Eskişehir

Melike Melikoğlu, İstanbul

Fatoş Önen, İzmir

Mehmet Akif Öztürk, Ankara

Salih Pay, Ankara

Nurhan Sutcliffe, Barts, İngiltere

İsmail Şimşek, San Diego, ABD

Ender Terzioğlu, Antalya

Abdurrahman Tufan, Ankara

Mehmet Tunca, İzmir

Murat Turgay, Ankara

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



**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: Mart 2023/March 2023

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](mailto: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](mailto:info@galenos.com.tr)



Dergimizde asitsiz kağıt kullanılmaktadır.

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

Journal of Turkish Society for Rheumatology is indexed in **EBSCO, Gale, Index Copernicus, J-Gate, 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](mailto: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](mailto:info@galenos.com.tr)



The journal is printed on acid-free paper.

Türkiye Romatoloji Derneği'nin (TRD) yayın organı olan Ulusal Romatoloji Dergisi (önceki adı: RAED Dergisi) yılda üç kez, Türkçe ve İngilizce yayımlanan hakemli bir bilimsel dergidir (p-ISSN: 2651-2653; e-ISSN: 2651-2661). Ulusal Romatoloji Dergisi, romatoloji biliminin bütün konularında orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu sunumlarını, derlemeleri, tanıtım ve haberleri, yazarlara ve editöre mektupların yanı sıra romatoloji camiasını ilgilendiren duyuruları yayımlar. Bunun dışında romatoloji alanındaki yenilik ve gelişmelere yönelik toplantıların konuşma metinlerini ya da bu gelişmeleri içeren yazıları ek vererek yayımlayabilir. Derleme yazılar genellikle davetli yazı konumunda olduğundan dergiye gönderilmeden önce editör ile iletişime geçilmesi gerekmektedir. Dergi, doğrudan gönderilen derleme türü yazıları kabul etmemektedir.

Dergide yer alan bölümler aşağıda aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

- Klinik Araştırma
- Deneysel Çalışma
- Olgu Sunumu
- Derleme
- Editöre Mektup
- Öneri
- Yazara Mektup
- Kitap Tanıtımı
- Haberler
- Özetler

#### **ETİK VE HAKEM DEĞERLENDİRMESİ**

Ulusal Romatoloji Dergisi bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışıyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin alıntı kontrolü "Crossref Similarity Check" tarafından geliştirilen "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

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

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

#### **Araştırma Etiği**

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

#### **Yayın Etiği ve Kötüye Kullanım Bildirgesi**

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

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

#### Yazar Sorumluluğu

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

#### Hakem Sorumlulukları

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

#### Editör Sorumlulukları

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

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

#### YAYIN POLİTİKASI

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

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

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

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

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

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

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

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

## GENEL KURALLAR

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

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

Sayfa 1: Başlık sayfası

Sayfa 2: Türkçe Başlık, Özet ve Anahtar Sözcükler

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

Sayfa 4 ve sonrası: Temel Metin

Sonraki sayfa: Kaynaklar

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

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

## Başlık Sayfası

Başlık sayfasında aşağıdaki sıralama gözetilmelidir:

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

## Türkçe Özet

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

## İngilizce Özet

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

## Temel Metin

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

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

## Tablo, Şekil ve Resimler

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

## Kaynaklar

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

## Örnekler

Türkçe süreli yayın örneği:

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

Yabancı dilde süreli yayın örneği:

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

Elektronik dergide yayımlanan süreli yayın örneği:

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

Kitap bölümü örneği:

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

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

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

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



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

The article types in the journal are classified as below:

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

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

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

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

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

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

#### **Research Ethics**

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

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

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

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

#### Author Responsibility

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

#### Reviewer Responsibilities

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

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

#### Editor Responsibilities

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

#### PUBLICATION POLICY

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

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

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

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

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

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

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

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

#### GENERAL RULES

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

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

Page 1: Title page

Page 2: Turkish Title, Abstract and Keywords

Page 3: Title, Abstract and Key Words in English

Page 4 and afterwards: Main Text

Next page: Resources

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

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

#### Title Page

The title page should be considered in the following order:

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

#### Turkish Abstract

The research articles should consist of the "Objectives", "Methods", "Results", and "Conclusions" sections and should not exceed 250 words. An unstructured abstract should be provided in reviews and case reports. The abstract of case reports should not exceed 100

words. A minimum of 3 and a maximum of 6 keywords should be specified in the Turkish abstract page.

#### English Abstract

The research articles should consist of "Objectives", "Methods", "Results", and "Conclusions" sections and should not exceed 250 words. At least 3, maximum of 6 English keywords should be determined in the English Abstract page, and English title of the article should be added.

#### Main Text

The introduction should consist of the Patients / Materials and Methods, Results, Discussion and References sections. Abbreviations should be standard and should be explained in parentheses when they are used first. Internationally accepted units should be used in the measurements.

#### Tables, Figures and Images

It should be numbered in the order of use in the text, and unnecessary use should be avoided. In the photographs used in the cases, permission should be obtained, and necessary measures should be applied to prevent recognition. Attention should be paid to the quality of photographs and drawings if any. Editorial Board may request correction or renewal in tables, figures and pictures on the grounds that it is not of sufficient quality. Figures and pictures must be original. In order for the pictures, figures and graphics used in another publication to be published in our journal, the necessary permissions must be obtained by the authors and before applying for an article. A copy of the document indicating that the permit has been obtained must be sent to the journal with the article.

#### References

References should be selected from the ones that are up to date and necessary for the article. References in the text should be indicated in parentheses and numbered according to the order of use. Name of the journals should be abbreviated in accordance with PubMed rules, and abbreviations should not be used in the names of journals which are not included here. Citation of proceedings should be avoided. Manuscripts accepted by a journal but not yet published can be documented as required and used as a source. Information other than this, including unaccepted articles, can be used by stating that there is "unpublished observation" in the article. References should be written according to the examples below, and all the authors should be presented in references up to 6 authors, references which have more authors should be arranged in a way that "et al." abbreviation will be placed at the end of the first three authors. The responsibility for the accuracy of the references belongs to the authors.

#### Examples

Periodical publication example in Turkish:

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

Periodical publication example in a foreign language:

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

Example of periodical publication published in an online journal:

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

Example of book section:

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

It is recommended that the prepared articles are reviewed according to the following checklist before being sent to the journal:

- 1- Title page
- 2- Abstracts (Turkish and English; maximum 100 words in case reports, maximum 250 words in others; structured in research papers)
- 3- Keywords (at least three each)
- 4- Main text (subheadings)
- 5- Resources (Compliance with ICMJE rules)
- 6- Figures, tables and pictures (numbering; subtitles; originality/permission letter)
- 7- Application letter
- 8- Copyright Transfer Form (signed by all authors)
- 9- Conflict of Interest Declaration Form (if required)

### Orijinal Araştırmalar / Original Articles

- 1 Exocrine pancreatic dysfunction in systemic sclerosis and primary Sjogren's syndrome patients**  
Sistemik skleroz ve primer Sjögren sendromu hastalarında ekzokrin pankreas disfonksiyonu  
Hasan Satış, Burak Arslan, Serdar Can Güven, Reyhan Bilici Salman, Hakan Babaoğlu, Nuh Atas, Aslıhan Avanoğlu Güler, Hazan Karadeniz, Berna Göker, Şeminur Haznedaroğlu, Mehmet Akif Öztürk, Abdurrahman Tufan; Ankara, Turkey
- 6 Persistent undifferentiated arthritis: Evaluation of 60 cases**  
Persistan andiferansiye artrit: 60 olgunun değerlendirilmesi  
Mete Pekdikler; Hatay, Turkey
- 14 Romatoloji polikliniklerinde geriatrik hastalara yeterli önemi veriyor muyuz?**  
Do we give enough importance to the geriatric patients in rheumatology outpatient clinics?  
Berivan Bitik, Mehmet Engin Tezcan, Ahmet Eftal Yücel; Ankara, İstanbul, Türkiye
- 18 Comparison of lupus nephritis and non-lupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus**  
Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda lupus nefriti ve lupus dışı nefritlerin karşılaştırılması  
Emine Duran, Tolga Yıldırım, Arzu Taghiyeva, Emre Bilgin, Mustafa Arıcı, Arzu Sağlam, Seza Özen, Meral Üner, Yunus Erdem, Umur Kalyoncu, İhsan Ertenli; Ankara, Turkey
- 25 Romatoid artritli hastalarda tocilizumab deneyimi: Geriye dönük çalışma**  
Tocilizumab experience in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective study  
Mustafa Erdoğan, Murat Günaltılı, Vedat Hamuryudan; İstanbul, Türkiye

### Olgu Sunumları / Case Reports

- 30 Sacroiliac joint involvement in ochronotic spondylosis**  
Okronotik spondilozda sakroiliak eklem tutulumu  
Zeynep Öztürk, Sümeyye Merve Türk, Damla Karatas, Nilay Erdik, Emel Gönüllü; Sakarya, Turkey

### Kitap Tanıtımı / Book Review

- 33 Kitap tanıtımı; ankilozan spondilitten aksiyal spondiloartrite uzanan yolculuk**  
Book review; the journey from ankylosing spondylitis to axial spondyloarthritis  
Fatoş Önen; İzmir, Türkiye

### Haberler / News

- 35 Haberler - Hazırlayan: Gülay Koca**

# Exocrine pancreatic dysfunction in systemic sclerosis and primary Sjogren's syndrome patients

## Sistemik skleroz ve primer Sjögren sendromu hastalarında ekzokrin pankreas disfonksiyonu

Hasan Satış<sup>1</sup>, Burak Arslan<sup>2</sup>, Serdar Can Güven<sup>3</sup>, Reyhan Bilici Salman<sup>1</sup>, Hakan Babaoğlu<sup>1</sup>, Nuh Ataş<sup>1</sup>, Aslıhan Avanoğlu Güler<sup>1</sup>, Hazan Karadeniz<sup>1</sup>, Berna Göker<sup>1</sup>, Şeminur Haznedaroğlu<sup>1</sup>, Mehmet Akif Öztürk<sup>1</sup>, Abdurrahman Tufan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Gazi University Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Gazi University Physical Therapy and Rehabilitation, Department of Rheumatology, Ankara, Turkey

### Abstract

**Objective:** Gastrointestinal problems are frequently encountered in systemic sclerosis (SSc) and primary Sjogren's syndrome (pSS). It has been thought that the pancreas were affected by these diseases. It was aimed to investigate exocrine pancreatic insufficiency in SSc and pSS patients and its potential effect on patient's gastrointestinal problems.

**Methods:** Patients with a diagnosis of SSc or pSS patients, according to 2013 and 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria were consecutively examined. The gastrointestinal quality of life questionnaire was used for functional assessment. Fecal samples were taken from participants and fecal elastase level (fe), which were measured by the ELISA kit.

**Results:** Forty SSc and forty-one pSS patients were enrolled in the study. Groups had similar disease duration, age, and sex distribution. Fe levels were not different between the groups, Healthy control groups had median fe level of 516 µg/g, whereas SSc patients had 437±128 µg/g and pSS patients had 428±149 µg/g. The proportion of patients exhibiting pathological fecal elastase levels were also the same between the groups (12.2% versus 7.5% respectively). However, the functional survey score was worse in the SSc group.

**Conclusion:** Gastrointestinal problems were prevalent in connective tissue disorders, especially in SSc patients. Although pancreatic exocrine dysfunction is rare in these patient groups, its contribution to the development of these complaints is limited.

**Keywords:** Systemic sclerosis, primary Sjogren's syndrome, fecal elastase, pancreatic exocrine function, and connective tissue disease

### Öz

**Amaç:** Skleroderma (SSc) ve primer Sjögren sendromunda (pSS) gastrointestinal problemlerle sıklıkla karşılaşılır. Pankreasın bu hastalıklardan etkilendiği düşünülmektedir. Bu çalışmada, SSc ve pSS hastalarında ekzokrin pankreas yetmezliğinin ve hastanın gastrointestinal problemlerine olası etkisinin araştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** 2013 ve 2016 Amerikan Romatoloji Birliği/Avrupa Romatoloji Birliği kriterlerine göre SSc veya pSS hastası tanısı alan hastalar incelendi. Fonksiyonel değerlendirme için gastrointestinal yaşam kalitesi anketi kullanıldı. Katılımcılardan dışkı örnekleri alındı ve ELISA kiti ile ölçülen dışkı elastaz düzeyi (fe) bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya kırk SSc ve kırk bir pSS hastası alındı. Gruplar benzer hastalık süresine, yaş ve cinsiyet dağılımına sahipti. Fe düzeyleri gruplar arasında farklı değildi, SSc hastaları 437±128 µg/g ve pSS hastaları 428±149 µg/g idi. Patolojik fekal elastaz seviyeleri sergileyen hastaların oranı da gruplar arasında aynıydı (sırasıyla %12,2'ye karşı %7,5). Ancak, fonksiyonel anket puanları SSc grubunda daha kötüydü.

**Sonuç:** Gastrointestinal problemler, SSc hastalarında daha çok olmak üzere, bağ dokusu romatizması olan bireylerde yaygın olarak görülmektedir. Pankreatik ekzokrin disfonksiyonu bu hasta gruplarında nadir görülmekle beraber, bu şikayetlerin gelişmesine katkısı sınırlıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik skleroz, primer Sjögren sendromu, fekal elastaz, pankreas ekzokrin fonksiyonu, bağ dokusu hastalığı

### Correspondence / İletişim:

Hasan Satış MD, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

Phone: +90 536 857 60 94 E-mail: hasansats@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7605-1301

Received / Geliş Tarihi: 03.05.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 22.02.2023

**Cite this article as / Atıf:** Satış H, Arslan B, Güven SC, Bilici Salman R, Babaoğlu H, Ataş N, Avanoğlu Güler A, Karadeniz H, Göker B, Haznedaroğlu S, Öztürk MA, Tufan A. Exocrine pancreatic dysfunction in systemic sclerosis and primary Sjogren's syndrome patients. Ulus Romatol Derg 2023;15(1):1-5

©Copyright 2023 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



## Introduction

Scleroderma (SSc) and primary Sjögren's syndrome (pSS) are the two main connective tissue disorders. SSc can be seen approximately one in 10.000 people,<sup>[1]</sup> whereas pSS prevalence is much higher, around to be 4 per 1.000 patients per year.<sup>[2]</sup> Although the pathogenic mechanisms and severity of the disease are not identical, gastrointestinal system (GIS) problems are frequently seen in both patient groups, particularly in patients with SSc patients. Approximately 90% of SSc patients had esophagus and anorectal involvement following GIS involvement, specifically fibrosis, muscle atrophy, and sphincter dysfunction.<sup>[3]</sup> In the literature, studies focus primarily on these two parts of the gastrointestinal tract, although little is known about the pancreatic implication of SSc. On the other hand, being a partial exocrine gland structure, it is supposed that pSS also affects pancreatic anatomy and function. Pancreatic involvement can be seen in 24-100% of pSS patients.<sup>[4]</sup> Although the clinical effect is less commonly seen due to possible organ capacity to overcome the disease effect. Several studies have examined exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in SSc or pSS patients.<sup>[5-14]</sup> Only a minority of those studies<sup>[12-14]</sup> used fe levels to detect EPI and none of them compared two connective tissue diseases in terms of both GIS symptoms and exocrine pancreatic function.

The detection of pancreatic exocrine deficiency is important because it can be treated with enzyme replacement therapy; thus it can alleviate symptoms efficiently.<sup>[15]</sup> Gold standards for the diagnosis of EPI non-invasively via 24-h stool collection and invasively via secretin - cerulein test.<sup>[16,17]</sup> However, they are not suitable for patients and laboratory staff and are not a practical test for screening. In contrast, fecal elastase (fe) can be a useful tool for detect pancreatic exocrine dysfunction.<sup>[17]</sup> However, the clinical picture of the patients is not solely affected by fecal elastase level, patients' concomitant diseases and drug usage, as well as organ involvement, can contribute to the symptoms and quality of life of the patients. EPI can be seen above the levels of fe levels of 200 ng/m; it has shown that the 200 ng/mL level is a good cut-off point for screening purposes.<sup>[18]</sup> Gastrointestinal quality of life (GIQLE) is one of the most widely used questionnaires for objective measurement of QoL in gastrointestinal disease and wide separately has been used since 1993.<sup>[19]</sup> It consists of five domains and investigates the effect on the physical, social, and psychosocial life of the patients, related to gastrointestinal symptoms. The Turkish validation of this GIQLE was previously performed in pSS patients.<sup>[20]</sup>

The aim of this study, to evaluate the possible exocrine pancreatic dysfunction of SSc and pSS, by measuring the levels. Also, the patients' GIQLE score was calculated and investigated whether exocrine pancreatic function contribute patients complaints.

## Materials and Methods

This study was conducted in a tertiary rheumatology clinic between June 2019 and December 2019. Patients having diagnosed with SSc or pSS<sup>[21,22]</sup> for at least one year and attending regularly to polyclinic control were included in the study. Sex- and age-matched control subjects were recruited from the staff of our clinics. Patients and controls with concomitant chronic pancreatitis or other rheumatic disease other than SSc or pSS, a history of pancreatic surgery, alcohol abuse, diabetes mellitus, and taking pancreatic enzyme extracts were excluded from the study. Demographic and laboratory information of the patient was obtained from the registered electronic system. The functional assessment was carried through the GIQLE form. It is aimed to achieve harmony between the clinical and biochemical findings of patient group. Informed consent was obtained from patients and ethical approval was provided by the local committee (approval number: 817, date: 12.11.2018).

### Fecal Elastase Measurement

Stool samples were collected and instantly stored at -80 °C until analyzing time. Fecal elastase concentrations of all stool samples were measured on the same day with a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (BIOSERVE Diagnostics GmbH, Rostock, Germany) according to the manufacturer's instructions. The intra-assay and inter-assay variation coefficients were 2.7% and 5.6%, respectively. Measurements were defined as Fecal Elastase per gram stool. Each 10 mg stool sample was homogenized with 1 mL extraction buffer using a vortex mixer. Homogenate was kept at 2-8 ° temperature overnight and the supernatant was obtained. Next day, the supernatants were diluted 1/201 with the wash solution. These diluted samples were used for the analysis. Fecal Elastase-1 levels >200 µg/g were defined as possible normal exocrine pancreatic function, and Fecal Elastase-1 levels <200 µg/g were defined as possible EPI.<sup>[18]</sup>

### Statistical Analysis

Categorical variables were given as number and percentages. Continuous data were as mean ± standard deviation or median (interquartile range). The conformity of continuous variables to normal distribution was evaluated using visual (histogram and probability graphs) and analytical

methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk tests). If variables were normally distributed Student t-test was used, if not the Mann-Whitney U test was used for comparison of data sets. Comparison of categorical variables was made with chi-square or Fisher's exact tests. A two-sided p-value of 0.05 or less was considered statistically significant in all analysis. Correlation analysis was performed using the Spearman correlation coefficient and interpreted as a poor agreement (0.0-0.2), fair (0.2-0.4), moderate (0.4-0.6), good (0.6-0.8), or excellent (0.8-1.0).<sup>[23]</sup>

## Results

Between June 2019 and December 2019, 47 SSc patients and 45 pSS patients accepted to participate in the study. Stool samples which could be neither studied nor transferred to storage within 2 h, in four SSc patients and three pSS patients were excluded from the measurement of fecal elastase level. Two patients in the SSc group a one patient in pSS had acute gastroenteritis, whereas one patient in SSc had already taken pancreatic enzyme extracts. Forty patients in SSc and 41 patients in pSS were included in the final analysis. As a control group, there were age and sex-matched 23 patients.

Patients and disease characteristics are shown in Table 1. Groups were similar in terms of age, sex, and disease duration. The median disease activity score was one in the pSS group, the median modified rodnan score was 12 in SSc patients. Healthy control groups had a median fe level of 516 µg/g, whereas in pSS and SSc patients were 489 µg/g and 459 µg/g respectively (p>0.05). The percentage of patients with

fe level <200 µg/g, which was related to possible pancreatic exocrine dysfunction was 5% in the control groups and not significantly different in the pSS and SSc groups. Contrary quality of life score was compared between groups and shown in Table 1. Both GIQLE total score and sub-domains score was higher in SSc patients, and healthy controls had the best results both in total and subgroup score.

The fecal elastase level was correlated with patient characteristics. Fe levels had a negative moderate correlation with the disease duration of the patients in both disease groups (Table 2). The disease activity of pSS also had a fair negative correlation in pSS patient; however, however mMMRS score did not. On the other hand, the levels had a negative fair correlation with the GIQLE total score in only pSS patients significantly but not in SSc patients. A similar fair negative correlation also in the subdomain scores of GIQLE for pSS groups but again not in SSc (data not shown).

## Discussion

Gastrointestinal disorders were commonly seen in patients with pSS and SSc. In this study, fecal elastase levels were shown to be preserved in pSS and SSc patients. Levels of fe <200 µg/g, suggestive of personal protective equipment (PPE), were similar to those in a healthy population. The GIQLE score was directly related to gastrointestinal disorders and was significantly higher among patients with SSc patients. There was a moderate negative correlation between disease levels and duration in the two groups and a fair correlation with disease activity in the pSS groups. This was the first time in the literature, comparing the two connective diseases, which had the most prevalent gastrointestinal complaints in terms of fecal elastase levels and gastrointestinal quality life assessment. These data demonstrate that EPI did not have a major role in the underlying reason for gastrointestinal symptoms of pSS and SSc. However, levels of fe may be reduced as the disease progresses.

**Table 1.** Disease and patient characteristics of the disease groups

	pSS (n=41)	SSc (n=40)	Control (n=23)	p
Age (IQR)	45 (11)	44.5 (9.5)	45 (10)	0.879
Female	38 (92)	38 (95)	20 (86)	0.768
Disease duration (year) (IQR)	5 (4)	6 (2.75)	-	0.405
ESSDAI (IQR)	1 (2)	-	-	-
mRSS score (IQR)	-	12 (8)	-	-
Fecal elastase (IQR)	489	459 (189)	516 (172)	0.867
<200 mg/mL n (%)	(226) 5 (12)	3 (7.5)	3 (13)	0.712
GIQLE score total (IQR)	78	40	82	<b>&lt;0.001*/&gt;0.05**</b>
Main	28 (15)	12 (12)	29 (14)	<b>&lt;0.001*/&gt;0.05**</b>
Physical	12 (4)	8 (8)	13 (4)	<b>0.001*/&gt;0.05**</b>
Physiological	14 (16)	8 (10)	14 (10)	<b>0.001*/&gt;0.05**</b>
Social	12 (12)	4 (8)	12 (10)	<b>0.002*/&gt;0.05**</b>
Disease-related	12 (7)	4 (4)	14 (6)	<b>0.001*/&gt;0.05**</b>

ESSDAI: The EULAR Sjögren's syndrome (SS) disease activity index, GIQLE: Gastrointestinal quality of life, mRSS: Modified rodnan skin score. \*: p values for comparison between pSS and SSc patients. \*\*: p values for comparison of pSS and healthy control groups, pSS: Primary Sjogren's syndrome, IQR: Interquartile range

**Table 2.** Correlation of fecal elastase levels with age, disease duration, disease activity, and GIQLE score in the patient groups

		Fecal elastase	
		Spearman rho	p
Age	pSS	-0.154	0.304
	SSc	-0.141	0.354
Disease duration (year)	pSS	-0.403	<b>0.009</b>
	SSc	-0.526	<b>&lt;0.001</b>
GIQLE (total)	pSS	-0.312	<b>0.047</b>
	SSc	-0.170	0.912
ESSDAI	pSS	-0.362	<b>0.020</b>
mRSS	SSc	-0.079	0.629

GIQLE: Gastrointestinal quality of life, pSS: Primary Sjogren's syndrome, SSc: systemic sclerosis



EPI is one of the main interest points in the clinical practice of patients with dyspeptic and malnutrition patients because its treatment with orally taken enzyme replacement was easy and successful in treatment. The gold standard for PPE diagnosis relies on an invasive secretion-creulien test procedure, which cannot be used in patient screening.<sup>[17]</sup> However, the elastase enzyme was produced from the pancreas and undigested by the intestinal enzyme. Thus, by measuring in the feces, it can provide valuable information about pancreatic exocrine function non-invasively. The EF level measured by monoclonal ELISA can detect PPE at 90% sensitivity and specificity.<sup>[17]</sup> Although gastrointestinal disturbances were widespread in patients with SSC patients in the literature, there has been only one study that investigates levels of fe in patients with SSc and pSS, the remaining studies focused on motility dysfunction, bacterial over-growth and extra-intestinal complications.<sup>[13,14]</sup> Levels of fe were retained in the patient population in the studies. However, they did not mention the potential effect of the level on the quality of life. In addition, it has not been compared with connective tissue diseases a high prevalence of gastrointestinal disorders.

The GIQLE score was first reported in 1993 in patients undergoing surgery. It objectively showed the change in the quality of life of patients in these patient groups.<sup>[19]</sup> A number of rating systems have been used in rheumatological diseases to evaluate gastrointestinal complications. However, none of them took a holistic approach to gastro-intestinal quality of life. GIQLE scoring was previously used in several studies regarding rheumatologic disease and compared with healthy populations.<sup>[20,24]</sup> Consistent with our findings, SSc patients had worse scoring, whereas pSS patients had similar results compared to the normal population.

In every domain, SSc patients had higher scores compared to the pSS groups, which indicate that SSc patients were suffering from<sup>[25]</sup> GIS-related symptoms more severely. Considering the similar range of fe levels in both disease groups, the difference can not be only attributed to EPI, because the mechanisms of gastrointestinal involvement in SSc patients are diverse and different from pSS.<sup>[25]</sup> In accordance with the literature, we believe that PPE was not a contributory factor to these symptoms in SSS patients.<sup>[13]</sup> Studies investigating EPI in pSS patients were conducted via several methods.<sup>[14,26-28]</sup> In these studies, it was shown that fecal chymotrypsin levels and intestinal decreased in pSS patients compared to the control population, whereas HCO<sub>3</sub> levels and percentage of patients with chymotrypsin levels suggesting EPI were similar.<sup>[25-27]</sup> They had a few patients, which limited the generability of the results.<sup>[29]</sup> Only in one study fecal elastase levels were measured and found

the decreased levels with respect to the healthy population.<sup>[14]</sup> However, the fe levels <200 µg/g were similar between the groups. The relatively low level of fe levels could be attributed to pSS involvement, which did not reach clinical significance. Furthermore, in accordance with the literature, the duration of the disease impacted EPI in patients with pSS.<sup>[28,29]</sup> Our results may be an early sign of exocrine dysfunction in pSS patients, but long-term follow-up results are needed.

### Study Limitations

That study had a number of limitations. First, EPI was not diagnosed via golden standard diagnostic methods, thus not all patients with fe levels <200 might not have EPI and amongst those with >200 levels might have EPI. It was wise to use a screening method because without any symptoms, it would be unethical to conduct an invasive test for all participants. The onset time of illness cannot be readily detected; therefore, this may obscure the power of the correlation between fe levels and disease duration, which might have affected the FE levels.

### Conclusion

Exocrine pancreatic functions are generally well maintained and have not contributed to complaints related to gastrointestinal symptoms in patients with pSS and SSc patients. Gastrointestinal QOL scores were worse in the SSc group, indicating an alternative mechanism to EPI to explain the difference with pSS patients.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** Informed consent was obtained from patients and ethical approval was provided by the local committee (approval number: 817, date: 12.11.2018 - Gazi University Ethics Committee).

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from patients.

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

### Authorship Contributions

Concept: H.B., B.G., Ş.H., M.A.Ö., A.T., Design: R.B.S., A.A.G., H.K., B.G., Ş.H., M.A.Ö., A.T., Data Collection or Processing: R.B.S., H.B., N.A., A.A.G., H.K., Analysis or Interpretation: H.S., B.G., Ş.H., M.A.Ö., A.T., Literature Search: H.S., S.C.G., R.B.S., H.B., N.A., A.A.G., H.K., Writing: H.S., B.A., S.C.G., A.T.

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

**Financial Disclosure:** This study is supported by Gazi University Scientific Research Projects Coordination Unit (BAP - project number: 01-2019-27).

## References

1. Bossini-Castillo L, López-Isac E, Mayes MD, Martín J. Genetics of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015;37:443-51.
2. Both T, Dalm VA, van Hagen PM, van Daele PL. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci* 2017;14:191-200.
3. McFarlane IM, Bhamra MS, Kreps A, et al. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Sunnyvale)* 2018;8:235.
4. Ostuni PA, Gazzetto G, Chieco-Bianchi F, et al. Pancreatic exocrine involvement in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996;25:47-51.
5. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:689-702.
6. Dreiling DA, Soto MJ. The pancreatic involvement in disseminated "collagen" disorders. Studies of pancreatic secretion in patients with scleroderma and Sjögren's "disease". *Am J Gastroenterol* 1976;66:546-53.
7. Cobden I, Axon AT, Rowell NR. Pancreatic exocrine function in systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1981;105:189-93.
8. Hendel L, Worning H. Exocrine pancreatic function in patients with progressive systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:461-6.
9. Shawis TN, Chaloner C, Herrick AL, Jayson MI. Pancreatic function in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1996;35:298-9.
10. Rhodus NL, Bloomquist C, Liljemark W, Bereuter J. Prevalence, density, and manifestations of oral *Candida albicans* in patients with Sjögren's syndrome. *J Otolaryngol* 1997;26:300-5.
11. Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S, Møller S, Schiødt M. Pancreatic function and morphology in Sjögren's syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:752-8.
12. Kauppi M, Kankaanpää E, Kautiainen H. Exocrine dysfunction of the pancreas in patients with chronic polyarthritis. *J Clin Rheumatol* 2001;7:166-9.
13. Bozovic G, Pullerits R, Ståhl A, et al. Exocrine pancreatic function is preserved in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy* 2019;21:1-8.
14. Sisman P, Yucel E. Evaluation of pancreatic exocrine functions in rheumatoid arthritis. *Bratisl Lek Listy* 2018;119:494-7.
15. Frech TM, Khanna D, Maranian P, Frech EJ, Sawitzke AD, Murtaugh MA. Probiotics for the treatment of systemic sclerosis-associated gastrointestinal bloating/ distention. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(2 Suppl 65):S22-5.
16. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:306-10.
17. Chowdhury SD, Kurien RT, Ramachandran A, et al. Pancreatic exocrine insufficiency: Comparing fecal elastase 1 with 72-h stool for fecal fat estimation. *Indian J Gastroenterol* 2016;35:441-4.
18. Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1220-8.e4.
19. Eypasch E, Wood-Dauphinée S, Williams JI, Ure B, Neugebauer E, Troidl H. Der Gastrointestinale Lebensqualitätsindex (GLQI). Ein klinimetrischer Index zur Befindlichkeitsmessung in der gastroenterologischen Chirurgie [The Gastrointestinal Quality of Life Index. A clinical index for measuring patient status in gastroenterologic surgery]. *Chirurg* 1993;64:264-74.
20. Bitik B, Tufan A, Mercan R, et al. AB0635 Gastrointestinal quality of life index (GIQLI) in patients with primary sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2013;71(Suppl 3):675.
21. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76:9-16.
22. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;65:2737-47.
23. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
24. Nietert PJ, Mitchell HC, Bolster MB, Curran MY, Tilley BC, Silver RM. Correlates of depression, including overall and gastrointestinal functional status, among patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005;32:51-7.
25. Harrison E, Herrick AL, McLaughlin JT, Lal S. Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1747-56.
26. Sumii T, Ando B, Sakai K. Chronic pancreatitis and pancreatic dysfunction associated with Sjögren's syndrome. *Nihon Rinsho* 1995;53:2525-9.
27. Candelli M, Manganelli C, Nista E, et al. Evaluation of subclinical exocrine pancreatic involvement in primitive Sjögren's syndrome (pSS) by mixed triglyceride breath test and fecal chymotrypsin and its relation with Schirmer's test. *Digestive and Liver Disease* 2000:A128.
28. Coll J, Navarro S, Tomas R, Elena M, Martinez E. Exocrine pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149:848-52.
29. Pal B, Griffiths ID, Katrak A, Junglee D, Dandona P. Salivary amylase and pancreatic enzymes in Sjögren's syndrome. *Clin Chem* 1987;33:305-7.

# Persistent undifferentiated arthritis: Evaluation of 60 cases

## Persistan andiferansiye artrit: 60 olgunun değerlendirilmesi

Metek Pektiker

Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine/Rheumatology, Hatay, Turkey

### Abstract

**Objective:** Undifferentiated arthritis (UA) is diagnosed after excluding other arthritis-related diseases. Current data generally focuses on the early forms of UA, and knowledge about persistent UA (pUA) is insufficient. Therefore, we investigated the general characteristics of patients with pUA in this study.

**Methods:** The study included patients with persistent peripheral arthritis of undetermined etiology lasting longer than six months. Medical records were reviewed retrospectively. Patients having an arthritis-associated diagnosis were excluded. Arthritis was verified by magnetic resonance imaging. The disease activity was evaluated with a visual analog scale.

**Results:** We totally analyzed 60 patients with a mean age of 49.7 years and 76.7% of them were female. The mean disease duration was 78 months, and 21.6% of them had a family history of rheumatic diseases. The most common clinical pattern was knee monoarthritis (56.6%), the number of affected joints was two at most, and the frequency of erosive arthritis was 35%. Among all variables, only metatarsophalangeal joint involvement was significantly higher in patients with erosive arthritis ( $p=0.046$ ). 98% of patients achieved remission with disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).

**Conclusion:** Our research shows that pUA shares several characteristics with other rheumatic diseases such as the family history of rheumatic disease, good response to DMARDs, and chronic course. We found that the cases with pUA show mono/oligoarticular involvement as spondyloarthritis; female gender predominance, and (sometimes) erosive course as rheumatoid arthritis. A long lag time is a major problem, and the prognosis of pUA is generally benign. Further studies are needed for a better definition of this clinical entity.

**Keywords:** Undifferentiated arthritis, persistent arthritis, inflammatory arthritis, chronic arthritis

### Öz

**Amaç:** Andiferansiye artrit (AA), diğer artrit ilişkili hastalıklar dışlandıktan sonra tanısı konulan bir hastalıktır. Literatürdeki çalışmalar genellikle AA'nın erken formu ile ilişkili olup persistan formu için bilgiler sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda persistan andiferansiye artritli (pAA) hastaların genel karakteristik özelliklerini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Etiyolojisi bilinmeyen ve altı aydan uzun süreli periferik artritli hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Artrit ilişkili hastalık tanısı olanlar çalışmadan çıkarıldı. Artrit, manyetik rezonans görüntüleme yöntemi ile doğrulandı. Hastalık aktivitesi vizuel analog skala ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Ortalama yaşı 49,7 yıl olan toplam 60 hasta incelendi ve olguların %76,7'si kadındı. Ortalama hastalık süresi 78 ay olup olguların %21,6'sında romatolojik hastalıklar açısından aile öyküsü mevcuttu. En sık saptanan klinik patern diz monoartrit idi (%56,6), etkilenen eklem sayısı en fazla ikiydi ve hastaların %35'inde eroziv artrit mevcuttu. Tüm değişkenler içinde sadece metatarsofalangeal eklem tutulumu eroziv artritli hastalarda anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0,046$ ). Hastaların %98'inde hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) ile remisyon sağlandı.

**Sonuç:** Araştırmamız pAA'nın romatizmal hastalık açısından pozitif aile öyküsü, DMARD yanıtının iyi olması ve kronik seyir gibi bazı özellikleri diğer romatizmal hastalıklarla paylaştığını göstermektedir. Bununla birlikte pAA'lı olgular spondiloartrit benzeri mono/oligoartiküler tutulum, romatoid artrit benzeri kadın cinsiyet baskınlığı ve (bazen) eroziv seyir göstermektedir. Tanı gecikme süresinin uzun olması önemli bir sorun olup pAA'nın prognozu genellikle iyidir. Bu klinik antitenin daha iyi tanımlanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Andiferansiye artrit, persistan artrit, enflamatuvar artrit, kronik artrit

### Introduction

Arthritis is a non-specific physical examination finding of different disease groups such as rheumatologic, malignant,

immunological, infection, or systemic inflammatory disorders. Therefore, we should consider many diseases in the differential diagnosis of a patient having arthritis. Arthritis is

### Correspondence / İletişim:

Metek Pektiker, Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine/Rheumatology, Hatay, Turkey

Phone: +90 505 200 35 34 E-mail: mete.pektiker@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3089-1564

Received / Geliş Tarihi: 21.07.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 16.01.2023

Cite this article as / Atıf: Pektiker M. Persistent undifferentiated arthritis: Evaluation of 60 cases.

Ulus Romatol Derg 2023;15(1):6-13

©Copyright 2023 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



usually attributed to well-defined rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis (RA) or spondyloarthritis (SpA) and consulted rheumatologists by physicians. However, many patients with arthritis may not be diagnosed with a specific disease and this clinical situation is known as undifferentiated arthritis (UA). What are the clinical, laboratory, and imaging investigations necessary to define UA, or which differential diagnosis should be excluded? Which patient will develop a persistent UA or erosive UA? The answers to these questions are still uncertain. There is no agree management of UA. Machado et al.<sup>[1]</sup> published 10 multinational evidence-based recommendations on how to investigate and follow-up UA in 2010. Additionally, some national evidence-based recommendations were published, but there is no accepted consensus/algorithm in general.<sup>[2,3]</sup>

The early phase of UA is a heterogeneous condition and there are three scenarios for the disease course; progression to a defined disease (7-65%), going under remission (13-60%), or persisting as UA (pUA: 10-40%).<sup>[4]</sup> If an underlying specific disease is diagnosed, treatment is applied for that, but the management of pUA is unclear. There are numerous guidelines, recommendations, studies, or case reports for specific rheumatological diseases except for pUA, so it is difficult to manage.

In a population-based study, the incidence of pUA was found to be higher than that of psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis (AS) (respectively 13, 7, and 6/100,000).<sup>[5]</sup> Also, rheumatologists have not enough data about pUA. In the future, this clinical situation will become a more common problem being faced in daily practice. This study aimed to investigate the general characteristics of patients with pUA. Previous studies are generally about the early phase for UA so our results will be helpful for managing patients with pUA.

## Materials and Methods

### Patients

We analyzed the patients who were diagnosed with pUA and followed up between August 2018-April 2021 in a secondary central state hospital in the East of Turkey (this study was completed during the period that the author was assigned to that hospital). The patients' electronic files were evaluated retrospectively for clinical, demographic, laboratory, and treatment data; M13.9 was used as an ICD-10 code to define the patients with pUA. The inclusion criteria of patients were; aged 18 years or older, having peripheral arthritis in at least one joint, and the persistence of arthritis for at least six months (we decided on that time span due to two criteria. The first one is early disease-modifying

anti-rheumatic drug treatment's effects on radiographic damage. The second criterion is being on the period that the treatment shouldn't be delayed<sup>[6]</sup>), and not fulfilling any identified classification criteria for a specific disease (such as revised classification criteria for RA<sup>[7]</sup> and axial or peripheral SpA<sup>[8,9]</sup>) or during follow-up. Patients were excluded if an arthritis-related disease (rheumatic or non-rheumatic) was detected.

Arthritis was defined as a combination of morning stiffness, pain, and swelling in a peripheral joint; these criteria have 86-90% sensitivity and 90% specificity.<sup>[10]</sup> Arthritis was confirmed by magnetic resonance imaging (MRI) to exclude intraarticular masses mimicking arthritis, such as pigmented villonodular synovitis and to confirm some cases that didn't have enough clinical evidence for inflammatory arthritis (e.g. absence of joint swelling). The erosive pattern was defined as the eroded bone surface of the area adjacent to the joint by MRI findings. The study was approved by the Ethics Committee of the Mus Alparslan University where the study was conducted.

### Assessment and Treatment

At the initial visit, the patient's medical history and physical examination were conducted carefully; symptom duration time, the pattern of joint involvement (number, localization, and distribution of the affected joints), smoking history, and family history of rheumatic diseases were noted. Complete blood count (CBC) and biochemical profile, complete urinalysis, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), autoantibodies including rheumatoid factor (RF): RF (determined by nephelometric assay, samples with results  $\geq 14$  IU/mL were defined as positive), anti-cyclic citrullinated peptide (CCP): Anti-CCP (determined by enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA, samples with results  $\geq 20$  U/mL were defined as positive), and anti-nuclear antibody (ANA): ANA (determined by ELISA), HLA-B27, serologic tests for hepatitis B virus, hepatitis C virus and brucellosis (which is endemic in the study area) were performed from blood samples. Radiography of the hands, feet, sacroiliac joints, chest, and affected joints were obtained.

The disease activity was assessed by a visual analog scale (VAS: range 0-100 mm), which was rated by evaluating morning stiffness and resting pain; VAS  $\leq 10$  mm was defined as remission. Orally (po) low dose methylprednisolone (MP: 4 mg/day), single-dose intra-articular steroid (IAS: triamcinolone hexacetonide), sulphasalazine (SSZ: 1.5 or 2 g/day), methotrexate (MTX: 15 mg/week), leflunomide (LEF: 20 mg/day) were used as treatment options. If arthritis was resistant to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (csDMARD) monotherapy

(after three months), combined two DMARDs were used. If arthritis was resistant to adequate dose and duration of combined csDMARDs, infliximab (INF: same posology as RA: 3 mg/kg given as an intravenous induction regimen at 0, 2, and 6 weeks, followed by a maintenance regimen of 3 mg/kg at every 8 weeks) was administered as a biological therapy option. VAS and laboratory assessments (including hematologic and biochemical profile, ESR, and CRP) were routinely performed during the follow-up period.

### Statistical Analysis

Quantitative variables are expressed as median and ranges (minimum-maximum). Qualitative variables are expressed as proportions. Patient groups with erosion versus no erosion were compared for means using Mann-Whitney U test. For comparisons between proportions, chi-square tests were used. Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 version (IBM SPSS, Chicago, IL). A p-value of  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### Patients Characteristics

Totally 60 patients enrolled, 77% of the cohort were female and the mean age was 49.7 years. The female-to-male ratio was 3.3/1, the mean disease duration time was 78 months, and the mean follow-up time was 12 months at the end of the study. Thirteen patients (22%) had a family history of rheumatic disease in first or second-degree relatives; there were seven pUA, four peripheral SpA (pSpA), one AS, and one patient with RA. In the first-degree relatives; there were three pUA, two pSpA, and one patient with RA. There wasn't psoriasis history in the first or second-degree relatives, and 31% of patients had a smoking history (active or ex-smoker).

On physical examination; vital signs were normal in all patients, patients did not have redness or warmth at affected joints, and joint swelling was detected in 70% of patients. Biochemical profiles, CBC, and urinalysis were within normal ranges. Serologic tests for hepatitis B virus, hepatitis C virus, and brucellosis were resulted as negative. There wasn't any specific finding were on radiographs, and seven of 60 patients (11%) had severe joint space narrowing in affected joints. Two patients had a positive test for RF (titers with 20 and 15 IU/mL), and both of them had erosive arthritis. Three patients had a positive test for anti-CCP (titers with 46, 22, and 21 U/mL), and one of them had erosive arthritis. Both RF and anti-CCP positivity wasn't detected.

In the study population, 80% of patients had monoarthritis and 20% had oligoarthritis. The most common clinical pattern was (chronic) monoarthritis affecting the knee with

a rate of 56.6%. In the follow-up, a clinical switch between mono- and oligoforms or polyarticular joint involvement wasn't observed. The maximum affected joint number was two. The knee was the most affected joint and 42 of 60 (70%) patients had knee involvement. A symmetrical pattern was observed in 17% of patients and all of them had knee or ankle arthritis. Demographic, laboratory, and clinical characteristics are given in Table 1.

### Treatment Characteristics

All patients were treated with DMARDs. Treatment regimens including intra-articular or orally low-dose steroids (which were given as an adjunctive treatment) were uncommon. Seven of 60 patients were excluded from the evaluation of treatment efficacy because follow-up time was insufficient. Thus 53 patients were assessed for the treatment results. In most patients (n=49), SSZ monotherapy was employed as an initial treatment and 34 of them achieved remission. First-line MTX monotherapy (n=4) was effective in all patients. Combinations of SSZ+MTX, MTX+LEF, and SSZ+LEF were used in cases when SSZ monotherapy was ineffective. Infliximab was used in three patients who resisted against MTX+SSZ combination; these patients went into remission six months after treatment with Infliximab.

At the end of the study we found out 52 of 53 (98%) patients entered remission; 75% of patients were treated with monotherapy and 23% needed csDMARD combination or INF therapy. Only one patient who did not desire biological agents had an active disease under the SSZ+MTX+IAS combination. Three patients went into remission, and all medications ceased; two of them used INF. Treatment characteristics are given in Table 2.

### Comparison of the Erosive and Non-erosive Group

Among all variables, only metatarsophalangeal (MTP) joint involvement was significantly higher in the erosive group ( $p=0.046$ ). Both RF and anti-CCP were negative in patients with MTP involvement. Demographic, laboratory, and clinical characteristics were not statistically different. A comparison of the erosive and non-erosive groups is given in Table 3.

## Discussion

The published studies about UA were usually focused on the early phase of UA (eUA)/early arthritis and defined risk factors predisposing to other rheumatologic diseases, mostly RA. Our study included patients with pUA who had little possibility of developing another rheumatologic disease or go into spontaneous remission because of the long-standing

disease course. We found that the knee was the most affected joint, the ankle was second and the unique results of our study showed that one-third of patients had erosive arthritis. Metatarsophalangeal joint involvement was higher in the erosive group than non-erosive group and 75% of patients had remission with csDMARD monotherapy.

Van der Helm-van Mil et al.<sup>[11]</sup> found that age, female sex, small joint involvement in hands/feet, symmetric localization, both upper and lower extremities involvement, morning stiffness, number of tender/swollen joints >10, CRP level >50 mg/liter and anti-CCP positivity were found to be independent predictive variables for RA development; anti-CCP positivity and morning stiffness >90 on 0-100 mm VAS were found the strongest among independent variables. The study by van Gaalen et al.<sup>[12]</sup> supported these results, moreover, anti-CCP was the most prominent predictor for RA development. In another study, RF and disease duration time were found to be independent variables, RF was the strongest independent variable of RA development.

<sup>[13]</sup> The predictive value of anti-CCP was also supported by two Chinese studies.<sup>[14,15]</sup> In our study, the rate of MTP joint involvement was 8%, RF or anti-CCP positivity rate was only 8%, and two patients had a CRP value higher than 50 mg/liter at baseline. Additionally, both upper and lower extremities involvement, hand involvement, and polyarticular pattern were absent. Both RF and anti-CCP positivity, which were absent in our cases, have high specificity and positive predictive value for RA development in early arthritis.<sup>[16]</sup>

Fletcher and Scott<sup>[17]</sup> performed a study that included 151 patients with chronic monoarthritis; they found that the knee was the most affected joint (74.1%), the ankle was second (8%), and nearly all the patients had improvement or complete remission at the end of 129-week follow-up. In a retrospective study of 46 patients with chronic monoarticular arthritis who have 29.5 months mean disease duration time; only one patient-developed pUA at the end of a six-year follow-up, the knee was the most frequently affected

**Table 1.** Demographic, laboratory, and clinical characteristics

Age, mean (range), years	49.7 (19-74)
Female sex, n (%)	46 (76.7)
Male sex, n (%)	14 (23.3)
Age at onset, mean (range), years	44.3 (18-67)
Disease duration time, mean (range), months	78 (12-192)
Follow-up time, mean, months	12
Family history of rheumatic diseases, n (%)	13 (21.6)
Smoking history, n (%)	19 (31.6)
RF positivity, n (%)	2 (3.3)
Anti-CCP positivity, n (%)	3 (5)
Baseline ESR (mm/h), mean (range)	30 (1-84)
Baseline CRP (mg/L), mean (range)	13.5 (0-216)
Monoarthritis, n (%)	48 (80)
Oligoarthritis, n (%)	12 (20)
Erosive arthritis, n (%)	21 (35)
Joint effusion in physical examination, n (%)	42 (70)
Mean number of active joints, n	1.2
Number of total affected joints, n	72
-Knee, n (%)	49 (68)
-Ankle, n (%)	16 (22)
-Tarsometatarsal joints (TMT), n (%)	2 (3)
-Metatarsophalangeal joints (MTP), n (%)	5 (7)
Clinical presentation	
-Knee monoarthritis, n (%)	34 (56.6)
-Ankle monoarthritis, n (%)	8 (13.3)
-Bilateral knee arthritis, n (%)	7 (11.6)
-MTP monoarthritis, n (%)	4 (6.6)
-Bilateral ankle arthritis, n (%)	3 (5)
-TMT monoarthritis, n (%)	2 (3.3)
-Asymmetrical oligoarthritis (knee+ankle and ankle+MTP joint), n (%)	2 (3.3)

anti-CCP: Anti-cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, MTP: Metatarsophalangeal, RF: Rheumatoid factor, TMT: Tarsometatarsal

joint, the wrist was second, and the SpA was significantly higher in HLA-B27-positive patients. However, the wrist was not an affected joint in our cohort, which could be a target joint in patients with a specific diagnosis.<sup>[18]</sup> In the report by Blocka and Sibley,<sup>[19]</sup> two years follow-up of 38 chronic monoarticular UA patients with 20.5 months mean duration of symptoms before referral; 66% of patients remained UA, 10 had spontaneous remission and 16 had pUA (rate of pUA

was 42%). The most affected joint was the knee (61%) and the HLA-B27 positivity of the study population was higher than that of the healthy population. The highest rate of pUA (90%) was found in a study from Finland, which consisted of 32 patients with chronic monoarticular UA having 3-9-years follow-up time; HLA-B27 positivity was higher than the healthy population, the knee was the most affected joint (63%), ankle and metacarpophalangeal joint were secondary.<sup>[20]</sup>

**Table 2.** Treatment characteristics

Intra-articular steroids (IAS), n (%)	6 (11.3)
Methylprednisolone (MP), n (%)	3 (5.6)
Sulphasalazine (SSZ), n (%)	49 (92.4)
Methotrexate (MTX), n (%)	18 (34)
Leflunomide (LEF), n (%)	2 (3.7)
Infliximab (INF), n (%)	3 (5.6)
Initially DMARD regimen (First-line)	
-SSZ monotherapy, n (%)	49 (92.4)
-MTX monotherapy, n (%)	4 (7.6)
Finally DMARD regimens	
-SSZ monotherapy, n (%)	34 (64.1)
-MTX monotherapy, n (%)	6 (11.3)
-INF, n (%)	3 (5.7)
-SSZ+MTX, n (%)	8 (15.1)
-MTX+LEF, n (%)	1 (1.9)
-SSZ+LEF, n (%)	1 (1.9)

DMARD: Disease-modifying anti-rheumatic drugs

**Table 3.** Comparison of the erosive and non-erosive group

	Erosive (n=21)	Non-erosive (n=39)	p
Age, median (range), years	51 (35-71)	49 (19-74)	0.299
Sex, n, (%)			
-Male	5/21 (23.8)	9/39 (23)	0.949
-Female	16/21 (71.2)	30/39 (77)	
Arthritis onset age, median (range), years	45 (23-65)	43 (17-67)	0.389
Arthritis duration time, median (range), years	6 (1-16)	4 (1-14)	0.153
Family history of rheumatic disease, n, (%)	5/21 (23.8)	8/39 (20.5)	0.767
Smoking history, n, (%)	7/21 (33.3)	12/39 (30.7)	0.839
Joint effusion in physical examination, n, (%)	17/21 (81)	25/39 (64.1)	0.174
Knee arthritis, n, (%)	15/21 (71.4)	27/39 (69.2)	0.859
Ankle arthritis, n, (%)	4/21 (19)	9/39 (23)	0.718
MTP arthritis, n, (%)	4/21 (19)	1/39 (2.5)	0.046
TMT arthritis, n, (%)	0/21 (0)	2/39 (5.1)	n/a
Joint count, n, (%)			
-Monoarticular	16/21 (71.2)	32/39 (82)	0.588
-Oligoarticular	5/21 (23.8)	7/39 (18)	
ESR (mm/h), median (range)	26 (1-84)	33 (4-70)	0.285
CRP (mg/L), median (range)	6 (0-54)	5 (0-216)	0.773
RF positivity, n, (%)	2/21 (9.5)	0/39 (0)	n/a
Anti-CCP positivity, n (%)	1/21 (4.7)	2/39 (5.1)	0.950

CCP: Cyclic citrullinated peptid, CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, MTP: Metatarsophalangeal, RF: Rheumatoid factor, TMT: Tarsometatarsal

Previous studies reported that the knee was the most common target joint in patients with chronic monoarticular UA and our study supported these results, but other affected joints varied; for example, wrist or hip joint involvement was absent in our cases. Joint fluid cytology and synovial histopathology did not have any diagnostic or prognostic value in patients with chronic monoarticular UA. Study design or follow-up time may be a reason for different rates for pUA;<sup>[17-20]</sup> the mean follow-up time of our study was one year, and the mean disease duration time before referral was 5.5 years. Metatarsophalangeal joint involvement may be confused with gout, but lack of an acute red/warmth articular inflammatory attack history, normal levels of serum uric acid, absence of tophi, and absence of radiographic features for chronic gout arthritis (absence of erosions with overhanging edges and relative preservation of the joint space) were the major clues excluding gout.

The most common diagnosis of patients with oligoarthritis is transient/persistent UA; 40% of them have ankle involvement and the prognosis is generally benign.<sup>[21]</sup> In our study, the knee and ankle were the two most commonly affected joints as HLA-B27 positive oligoarthritis.<sup>[22]</sup> Hulsemann and Zeidler<sup>[23]</sup> reported that the rate of oligoarticular joint involvement in patients with UA was 68% but we found 20%; discordance is probably the result of higher RF and HLA-B27 positivity rates than our study population. In an early arthritis study with 524 patients who had two-year follow-up time; the rate of pUA was 6%, and the frequency of erosive arthritis of patients with pUA was 25% that was lower than our study.<sup>[24]</sup>

MRI is more sensitive than clinical examination and radiography detecting synovitis, tenosynovitis, enthesitis, and bone erosions for inflammatory joint diseases so MRI detects more bone erosions than radiographs but sometimes small bone erosions may be found in the metacarpophalangeal and wrist joints of healthy controls.<sup>[25,26]</sup> In a study assessing knee by MRI, patients with RA showed more destructive changes (e.g. synovial thickening, bone marrow edema, cartilaginous and bone erosions) than patients with UA and SpA; bone erosion was present in 16% and enthesitis 12% in patients with UA, additionally, there was no correlation between disease duration and MRI findings.<sup>[27]</sup> In knee MRI images, we didn't find enthesitis and we found a frequency of erosive arthritis of 36%. We didn't detect any erosion on hands/feet or affected joint radiographs, moreover baseline hand/feet erosions on radiography are not predictive for poor prognosis at all time.<sup>[28]</sup>

The treatment of pUA is still unknown. In a double-blind, randomized, placebo-controlled study (PROMPT study) including patients with UA; methotrexate showed beneficial

effects on radiological progression but disease duration time was shorter than one year, RF and anti-CCP positivity rates were 36% and 22% respectively.<sup>[29]</sup> We generally preferred to use SSZ as a first-line csDMARD, which is a well-known anti-rheumatic drug in daily practice and effective for treating RA and SpA;<sup>[30]</sup> at the end of our study, 34 of 53 patients had remission with SSZ monotherapy. Saleem et al.<sup>[31]</sup> reported that INF had positive effects on CRP and health assessment questionnaires but was not effective in preventing the development of RA in patients with RA. INF was the single biologic agent which was chosen because of its implementation at the hospital so we managed full harmony in therapy and all of INF administered patients had remission. Abatacept showed beneficial effects on radiological progression and reduced anti-CCP levels in some patients with UA/very early RA whom RF and anti-CCP positivity rates were 90.9% and 85.7% respectively.<sup>[32]</sup>

There are different results in different studies for patients with UA because the study design, follow-up time, and disease duration time are variable. RA incidence increases and UA incidence decreases with increasing disease duration time.<sup>[33]</sup> Patients with pUA have lower ESR levels, and less active and eroded joint count; social and functional prognosis is better than patients with RA.<sup>[34]</sup> Smoking is associated with poor outcomes in patients with RA and SpA;<sup>[9]</sup> the smoking history of our patients was similar between the erosive and non-erosive groups (p=0.83).

### Study Limitations

The absence of HLA-B27 in 20 of 60 patients (because of technical incompetence), the short follow-up period despite the long disease duration time, and the small sample size were the limitations of our study. The lack of synovial biopsy may be another limitation, but 98% of patients had remission with DMARD treatment, so we didn't consider any non-rheumatic condition in the differential diagnosis. Additionally, synovial biopsy has little diagnostic and prognostic value in undifferentiated peripheral inflammatory arthritis.<sup>[35]</sup>

### Conclusion

Consequently, our patients with pUA showed some unique characteristics such as female sex predominance and (sometimes) erosive arthritis like RA, mono/oligoarticular involvement-like SpA, low positivity rates for RF of anti-CCP, and absence of clinical switch. Family history of rheumatologic disease, chronic disease course, and good response to DMARDs were similar features to other articular rheumatologic diseases. Most of the patients had a good response to csDMARD monotherapy, but erosive disease



course and long lag time until diagnosis was the real problem. Absence of extra-articular manifestations (such as psoriasis, subcutaneous nodules, or interstitial lung disease), low positivity rates of auto-antibodies, mildly elevated ESR and CRP, symptoms falsely considered as gonarthrosis by other physicians before exact diagnosis, and lack of knowledge about pUA could be the reasons for late diagnosis. There are limited data for patients with pUA in the literature so we believe that the results of our study can bring benefits in daily rheumatology practice. A new rheumatological disease will be defined in the future by increasing knowledge about pUA.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the ethics committee of the University where the study was conducted (Mus Alparslan University Ethics Committee - approval number: 7351; date: 07.04.2021).

**Informed Consent:** Retrospective study.

**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

- Machado P, Castrejon I, Katchamart W, et al. Multinational Evidence-Based Recommendations On How to Investigate And Follow-up Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: Integrating Systematic Literature Research And Expert Opinion of A Broad International Panel of Rheumatologists In The 3e Initiative. *Ann Rheum Dis* 2011;70:15-24.
- Barrett C, Bird P, Major G, et al. Australian and New Zeland National Evidence-Based Recommendations For The Investigation and Follow-Up of Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis: An Integration of Systematic Literature Research And Rheumatological Expert Opinion. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2013;16:637-51.
- Tarner IH, Albrecht K, Fleck M, et al. Evidence-based Recommendations For The Management of Undifferentiated Peripheral Inflammatory Arthritis. The German Perspective On The International 3e Initiative. *Z Rheumatol* 2014;73:363-73.
- Hitchon CA, Peschken CA, Shaikh S, El-Gabalawy HS. Early Undifferentiated Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2005;31:605-26.
- Kaipainen-Seppänen O, Aho K. Incidence of Chronic Inflammatory Joint Diseases In Finland In 1995. *J Rheumatol* 2000;27:94-100.
- Burgers LE, Raza K, van der Helm-van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis – definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open* 2019;5:e000870.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Development of Assessment of Spondyloarthritis International Society Classification Criteria For Axial Spondyloarthritis (Part II): Validation And Final Selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68: 777-83.
- Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The Assessment of Spondyloarthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70:25-31.
- Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 Update of EULAR Recommendations For The Management of Early Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:948-59.
- van der Helm-van Mil AH, le Cessie S, van Dongen H, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. A Prediction Rule For Disease Outcome In Patients With Recent-Onset Undifferentiated Arthritis: How to Guide Individual Treatment Decisions. *Arthritis Rheum* 2007;56:433-40.
- van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, et al. Autoantibodies to Cyclic Citrullinated Peptides Predict Progression to Rheumatoid Arthritis In Patients With Undifferentiated Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:709-15.
- Yiannopoulos G, Daoussis D, Melissaropoulos K, Tsouni C, Andonopoulos AP. Evolution of Undifferentiated Arthritis: A Ten-year Experience From The Early Arthritis Clinic of A Tertiary Care Hospital. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:341-6.
- Chen D, Li H, Liang L, et al. Clinical Features And Independent Predictors In The Further Development Of Rheumatoid Arthritis In Undifferentiated Arthritis. *Rheumatol Int* 2013;33:2827-32.
- Li C, Zhang Y, Song H, et al. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Predicts The Development of Rheumatoid Arthritis In Patients With Undifferentiated. *Chin Med J* 2019;132:2899-904.
- Raza K, Breese M, Nightingale P, et al. Predictive Value of Antibodies to Cyclic Citrullinated Peptide In Patients With Very Early Inflammatory Arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:231-8.
- Fletcher MR, Scott JR. Chronic Monoarticular Synovitis: Diagnostic And Prognostic Features. *Ann Rheum Dis* 1975;34:171-6.
- Inaoui R, Bertin P, Preux PM, Trèves R. Outcome of Patients With Undifferentiated Chronic Monoarthritis: Retrospective Study of 46 Cases. *Joint Bone Spine* 2004;71:209-13.
- Blocka KL, Sibley JL. Undiagnosed Chronic Monarthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1357-61.
- Kaarela K, Tiitinen S, Luukkainen R. Long-Term Prognosis Of Monoarthritis. *Scand J Rheumatol* 1983;12:374-6.
- Kvien TK, Glennäs A, Melby K. Prediction of Diagnosis In Acute And Subacute Oligoarthritis of Unknown Origin. *Br J Rheumatol* 1996;35:359-63.
- Schattenkirchner M, Kruger K. Natural Course and Prognosis of HLA-B27 Positive Oligoarthritis. *Clin Rheumatol* 1987;6:83-6.
- Hulsemann JL, Zeidler H. Undifferentiated Arthritis In An Early Synovitis Out-Patient Clinic. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:37-43.
- Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JW. How to Diagnose Rheumatoid Arthritis Early: A Prediction Model For Persistent (Erosive) Arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:357-65.

25. Østergaard M, Duer A, Møller U, Ejbjerg B. Magnetic Resonance Imaging of Peripheral Joints In Rheumatic Diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:861-79.
26. Ejbjerg B, Narvestad E, Rostrup E, et al. Magnetic Resonance Imaging of Wrist And Finger Joints In Healthy Subjects Occasionally Shows Changes Resembling Erosions And Synovitis As Seen In Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1097-106.
27. Emad Y, Ragab Y, Shaarawy A, et al. Can Magnetic Resonance Imaging Differentiate Undifferentiated Arthritis Based On Knee Imaging? *J Rheumatol* 2009;36:1963-70.
28. Thabet MM, Huizinga TW, van der Heijde DM, van der Helm-van Mil AH. The Prognostic Value of Baseline Erosions In Undifferentiated Arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R155.
29. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of Methotrexate Treatment in Patients With Probable Rheumatoid Arthritis A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1424-32.
30. Nurchis P, Garau P, Pala MR, Uras L, Saviano M, Mathieu A. Sulfasalazine In Rheumatology. *Ann Ital Med Int* 1990;5:186-91.
31. Saleem B, Mackie S, Quinn M, et al. Does The Use Of Tumour Necrosis Factor Antagonist Therapy in Poor Prognosis, Undifferentiated Arthritis Prevent Progression to Rheumatoid Arthritis? *Ann Rheum Dis* 2008;67:1178-80.
32. Emery P, Durez P, M Dougados, et al. Impact of T-Cell Costimulation Modulation in Patients With Undifferentiated Inflammatory Arthritis or Very Early Rheumatoid Arthritis: A Clinical And Imaging Study Of Abatacept (the ADJUST trial). *Ann Rheum Dis* 2010;69:510-6.
33. Wiles N, Symmons DP, Harrison B, et al. Estimating The Incidence of Rheumatoid Arthritis: Trying To Hit A Moving Target? *Arthritis Rheum* 1999;42:1339-46.
34. Nissilä M, Isomäki H, Kaarela K, Kiviniemi P, Martio J, Sarna S. Prognosis of Inflammatory Joint Diseases. A Three-year Follow-up Study. *Scand J Rheumatol* 1983;12:33-8.
35. Thevissen K, Vercoetere W, Bombardier C, Landewé RB. Diagnostic and prognostic value of synovial biopsy in adult undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: a systematic review. *J Rheumatol Suppl* 2011;87:45-7.

# Romatoloji polikliniklerinde geriatrik hastalara yeterli önemi veriyor muyuz?

Do we give enough importance to the geriatric patients in rheumatology outpatient clinics?

● Berivan Bitik<sup>1</sup>, ● Mehmet Engin Tezcan<sup>2</sup>, ● Ahmet Eftal Yücel<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Geriatrik hasta (GH) tanımı 60 yaş ve üzeri bireyleri kapsamaktadır. Bu sebeple, romatologların bu ayrıcalıklı grubun tedavisini planlarken karşılaşılabilecekleri sorunların farkında olmaları ve bu hastalarda, romatolojik hastalıkların tedavisini düzenlemede yol göstermek amaçlı kılavuzların bulunması gerekebilir. Bu çalışmanın amacı, günümüze kadar yayımlanmış romatoloji tedavi kılavuzlarında GH'ye ilişkin spesifik önerilerin olup olmadığını incelemektir.

**Yöntem:** 1970-2022 arasında yayımlanmış Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) ve Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tedavi kılavuzları, iki romatolog tarafından, GH'ye özel belirtilmiş öneriler açısından detaylı olarak incelenmiştir. Bu kılavuzlarda yaş aralığı ( $\geq 60$  yaş) belirtilen öneri bölümleri, anahtar kelimeleri içeren öneriler ve yaşlı hastalarla ilgili olduğu anlaşılan maddeler not edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışma kapsamında 38 EULAR, 11 ACR tedavi kılavuzu gözden geçirilmiştir. Toplamda 6 (%12,2) kılavuzda yaşlı hastalar ile ilgili özel öneriler olduğu görülmüştür. Özel önerilerin geçtiği kılavuzlar; EULAR Tedavisi Zor Romatoid Artrit Tedavisinde Dikkate Alınması Gereken Noktalar, Romatizmal Hastalığı Olan Hastalarda Öz Yönetime Yönelik Mobil Sağlık Uygulamalarının Geliştirilmesi, Değerlendirilmesi ve Uygulanmasında Dikkat Edilmesi Gerekenler, Otoimmün Enflamatuvar Romatizmal Hastalarda Aşılama için EULAR 2019 Önerilerinin Güncellemesi, Osteoporotik Kırıkların Önlenmesi ve Yönetimi için EULAR Önerileri, EULAR Enflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda Komorbiditelerin İzlenmesi (tespit/önleme) için Dikkate Alınması Gereken Noktalar ve 2015 EULAR/ACR Polimiyaljiya Romatika Tedavi Kılavuzu'dur.

**Sonuç:** Tedavi kılavuzlarında GH'ye özel az sayıda öneri bulunmuştur. Yaşlı hastaların tıbbi ve tıbbi olmayan tedavisinin yönetimine katkı sağlayacak daha fazla klinik çalışma planlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Geriatri, tedavi önerileri, romatoloji

## Abstract

**Objective:** The definition of geriatric patient (GP) includes individuals aged 60 and over. Therefore, it may be necessary for rheumatologists to be aware of the problems they may encounter when planning the treatment of this privileged group and to have guidelines to guide doctors in arranging the treatment of rheumatological diseases. The aim of this study is to examine whether there are specific recommendations for GP in the rheumatology treatment guidelines published to date.

**Methods:** The treatment guidelines of the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR), published between 1970 and 2022, were reviewed in detail by two rheumatologists in terms of specific recommendations for GP. In these guidelines, recommendations for the age range ( $\geq 60$  years), recommendations containing keywords, and items that seem to be relevant to elderly patients were noted.

**Results:** Within the scope of the study, 38 EULAR and 11 ACR treatment guidelines were reviewed. In total, 6 (12.2%) guidelines were found to have special recommendations for elderly patients. Guidelines with specific recommendations were EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis, Points to consider for the development, evaluation and implementation of mobile health applications for self-management in patients with rheumatic diseases, 2019 update of EULAR recommendations for Vaccination in Adult Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases, EULAR Recommendations for prevention and management of osteoporotic fractures, EULAR Points to consider for monitoring (detection/prevention) comorbidities in inflammatory rheumatic diseases, 2015 Recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: An EULAR/ACR collaborative initiative.

**Conclusion:** Few recommendations specific to GP have been found in treatment guidelines. Further clinical trials should be planned to contribute to the management of medical and non-medical treatment of elderly patients.

**Keywords:** Geriatrics, treatment recommendations, rheumatology

## İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Berivan Bitik, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 532 646 08 28 E-posta: berivanbitik@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5803-915X

Geliş Tarihi/Received: 11.08.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 30.01.2023

**Atıf / Cite this article as:** Bitik B, Tezcan ME, Yücel AE. Do we give enough importance to the geriatric patients in rheumatology outpatient clinics?

Ulus Romatol Derg 2023;15(1):14-17

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2023 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



## Giriş

Geriatric hastalar (GH) 60 yaş ve üzeri bireyleri kapsamaktadır.<sup>[1]</sup> Bu hasta grubu 60-65 yaş, 65-75 yaş ve 75 yaş üstü olarak üç alt gruba da ayrılabilir. 2019'da 60 yaş ve üzeri insan sayısı 1 milyar iken, 2050'de bu rakamın yaklaşık 2,5 milyar olacağı tahmin edilmektedir.<sup>[2]</sup> Yaşlı nüfusundaki artışa paralel olarak romatoloji polikliniklerinde takip edilen GH sayısının da artacağı düşünülmektedir.<sup>[3]</sup> GH'de polimiyalji romatika, temporal arterit, gut, psödogout ve osteoartrit gibi romatolojik hastalıklar daha sık gözlenirken romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi hastalıklar göreceli olarak daha genç popülasyonda ortaya çıkar.<sup>[4]</sup> Enflamatuvar romatolojik hastalığı olan yaşlı bireylerin, tedavi süreçlerini yönetirken, ko-morbid hastalıkları nedeniyle bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Farmakokinetik ve farmakodinamikteki yaşa bağlı değişikliklerin bir sonucu olarak GH, advers ilaç reaksiyonları açısından yüksek risk altındadır.<sup>[5]</sup> Polifarmasi ve bilişsel işlevlerde azalma ile gelişen terapötik uyum sorunları da advers ilaç reaksiyonları riskinin artışına katkıda bulunur. Öte yandan, bu hasta grubuna, yukarıda bahsedilen risklerin neden olduğu endişeler sonucu etkin tedavi başlanmayabilmektedir.<sup>[6]</sup> Bu sebeple, romatologların bu ayrıcalıklı grubun tedavisini planlarken karşılaşılabilecekleri sorunların farkında olmaları ve bu hastalarda romatolojik hastalıkların tedavisini düzenlemede yol göstermek amaçlı kılavuzların bulunması gerekebilir. Bu çalışmanın amacı, günümüze kadar yayımlanmış romatoloji tedavi kılavuzlarında GH'ye ilişkin spesifik önerilerin olup olmadığını incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

1970-2022 arasında yayımlanmış Avrupa Romatoloji Birliği (*European League Against Rheumatism - EULAR*) ve Amerikan Romatoloji Birliği (*American College of Rheumatology - ACR*) tedavi kılavuzları, iki romatolog tarafından, GH'ye özel belirtilmiş öneriler açısından detaylı olarak incelenmiştir. Kılavuzlar tek tek okunmuştur. Bunun yanında her bir kılavuzda “elderly”, “60 years old”, “65 years old” anahtar kelimeleri tek tek araştırılmıştır. Bu kelimelerin geçtiği cümleler tekrar gözden geçirilip, öneri olduğu takdirde not alınmıştır. Bu kılavuzlarda yaş aralığı (≥60 yaş) belirtilen öneri bölümleri, anahtar kelimeleri içeren öneriler ve yaşlı hastalarla ilgili olduğu anlaşılan maddeler not edilmiştir. Bu çalışma etik kurul onayı gerektirmemektedir.

## Sonuçlar

Çalışma kapsamında 38 EULAR, 11 ACR tedavi kılavuzu gözden geçirilmiştir. Toplamda 6 (%12,2) kılavuzda yaşlı

hastalar ile ilgili özel öneriler olduğu görülmüştür. Bu kılavuzların isimleri ve yapılan öneriler Tablo 1'de verilmiştir. Bu kılavuzlardan bir tanesi ACR ve EULAR iş birliği ile oluşturulmuş olan 2015 EULAR/ACR Polimiyaljiya Romatika Tedavi Kılavuzu'dur.<sup>[7]</sup> Bu kılavuzda not edilen öneri, uzun süreli glukokortikoid kullanan “yaşlı” hastalarda egzersizin önemini vurgulayan kısımdır. Kılavuzlarda, erişkin hastaların çoğunlukla yaşa göre gruplanmadığı fark edilmiştir. Sadece üç (%8,1) kılavuzda özellikle yaş aralığı belirtilmiştir. Bunlardan birincisi EULAR Tedavisi Zor Romatoid Artrit Hastalarında Dikkate Alınması Gereken Noktalar Öneri Kılavuzu'dur.<sup>[8]</sup> Bu kılavuzda barisitinin 75 yaşın üzerindeki hastalarda kullanılmaması gerektiği önerilmiştir. İkincisi Otoimmün Enflamatuvar Romatizmal Hastalığa Sahip Hastalarda Aşılama için EULAR 2019 Önerilerinin Güncellemesi'dir.<sup>[9]</sup> Burada 65 yaş ve üzeri bireylerde pnömokok aşısı uygulanması önerilmiştir. Aynı kılavuzda rekombinan zoster aşısının, yaşlı hastalarda canlı aşıya göre daha güvenilir olduğu belirtilmiştir. Üçüncü kılavuz ise EULAR Enflamatuvar Romatizmal Hastalıklarda Komorbiditelerin İzlenmesi (tespit/önleme) İçin Dikkate Alınması Gereken Noktalar'dır.<sup>[10]</sup> Bu kılavuzda ise 65 yaş üstü olmanın peptik ülser için risk faktörü olarak dikkat edilmesi gerektiği önerilmiştir.

## Tartışma

Tıbbi tedavi kılavuzları belirli klinik durumlar için uygun sağlık bakımı konusunda hekime ve hastaya karar vermede yardımcı olmak için sistematik olarak geliştirilmiş öneri paketleri olarak tanımlanabilir.<sup>[11]</sup> Kanıta dayalı oluşturulan tedavi kılavuzlarında, hangi tedavilerin ya da tedavi yöntemlerinin kanıtlanmış olduğu detaylı olarak incelenir, kanıtların yeterli olmadığı durumlarda da deneyimli uzman hekim görüşleri alınır. Önerilerle ilgili kanıtlar için çoğunlukla Oxford Kanıta Dayalı Tıp Merkezi kanıt seviyelemesi kullanılmaktadır.<sup>[12]</sup> Tedavi kılavuzlarının yararları olduğu gibi potansiyel zararları da bulunmaktadır.<sup>[13]</sup> Ancak genel olarak kılavuzların esas amacı hekimlerin tedavilerine yol gösterici olup hasta bakım kalitesini artırmaktır. Bu çalışmada, GH için dikkat edilmesi gereken özel noktalar konusunda, incelenen kılavuzların sadece %12,2'sinde spesifik önerilerin olduğu görülmüştür. İlave olarak bu özel önerilerin kanıt düzeylerinin de çoğunlukla düşük olduğu gözlemlenmiştir. GH'ye özel önerilerin az sıklıkta bulunmasının bir sebebinin, bu yaş grubunda, klinik çalışmaların yeterli sayıda olmaması olabilir. Bu konuda yapılan bir çalışmada GH'nin özellikle romatoid artrit ve osteoartrit klinik çalışmalarında yeterince temsil edilmediği gösterilmiştir.<sup>[14]</sup>

**Tablo 1.** Oxford Kanıtı Dayalı Tıp Merkezi kanıt seviyelemesi

	Kılavuz sayısı (n)	GH için özel önerilerin olduğu kılavuz numaraları	Özel önerilerin olduğu cümleler	Önerilerin kanıt düzeyleri/kabul gücü*
EULAR	38	1-2-3-4-5-6	<p><sup>1</sup>Barisitinibin (günde bir kez 4 mg), 75 yaşından büyük hastalarda veya kreatinin klerensi azalmış (30-60 µmL/dk) hastalarda kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır.</p> <p><sup>2</sup>Uygulama tasarımı, romatolojik hastalığı olan kişilerin yaş ve yeteneklere göre erişilebilirliğini dikkate almalıdır.</p> <p><sup>3a</sup> Altmış beş yaş ve üzeri bireylerde pnömokok aşısı uygulanmalıdır.</p> <p><sup>3b</sup> Yüksek riskli hastalara Herpes zoster aşısı uygulanmalıdır. Rekombinan zoster aşısı, yaşlı hastalarda canlı aşıya göre daha güvenilirdir.</p> <p><sup>4</sup>Akut kırık bakımı aşamasında, çoklu komorbiditesi olan ve polifarmasi olan zayıf, yaşlı hastalar için geriatri bölümü ile ortak tedavi aşaması önerilir.</p> <p><sup>5</sup>Altmış beş yaş üstü olmak, proton pompa inhibitörü alımı, komplike ülser öyküsü, <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu, halihazırda aspirin kullanımı, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler ve antikoagülanlar gibi peptik ülser için risk faktörleri belgelenmelidir.</p>	<p><sup>1</sup>Uygulanamaz</p> <p><sup>2</sup>Seviye 5/Kabul gücü D</p> <p><sup>3a-3b</sup>Uzman görüşü/Kabul gücü C</p> <p><sup>4</sup>Seviye 4/Kabul gücü D</p> <p><sup>5</sup>Seviye 5</p>
ACR	11	6	<p><sup>6</sup>Panel, özellikle uzun süreli glukokortikoid kullanan yaşlı kişilerde ve ayrıca zayıf hastalarda, kas kütlesini ve işlevini korumak ve düşme riskini azaltmak için bireyselleştirilmiş bir egzersiz programı (kapsayıcı ilkelere bakınız) önerme konusunda hemfikiridir.</p>	<p><sup>6</sup>Şartlı öneri, uzman görüşü</p>

<sup>1</sup>EULAR Tedavisi Zor Romatoid Artrit Tedavisinde Dikkate Alınması Gereken Noktalar Öneri Kılavuzu (6 numaralı öneri)

<sup>2</sup>Romatizmal Hastalığı Olan Hastalarda Öz Yönetime Yönelik Mobil Sağlık Uygulamalarının Geliştirilmesi, Değerlendirilmesi ve Uygulanmasında Dikkat Edilmesi Gerekenler (dikkate alınması gereken 8 numaralı nokta)

<sup>3</sup>Otoimmün Enflamatuar Romatizmal Hastalarda Aşılama için EULAR 2019 Önerilerinin Güncellemesi

<sup>4</sup>Osteoporotik Kırıkların Önlenmesi ve Yönetimi İçin EULAR Önerileri (6 numaralı öneri)

<sup>5</sup>EULAR Enflamatuar Romatizmal Hastalıklarda Komorbiditelerin İzlenmesi (Tespit/Önleme) için Dikkate Alınması Gereken Noktalar Öneri Kılavuzu (10 numaralı dikkate alınması gereken noktalar önerisi)

<sup>6</sup>2015 EULAR/ACR Polimiyaljiya Romatika Tedavi Kılavuzu (9 numaralı öneri)

Romatolojik hastalığı olan yaşlı bireylerin tedavisinde dikkat edilmesi gereken özel noktaların başında polifarmasi, advers ilaç reaksiyonları ve etkin tedavi başlanması konusundaki çekince sayılabilir. Yaşlı bireyler çoklu komorbidite varlığı, farklı immün sistem dinamikleri ve değişken farmakokinetik özellikleriyle diğer erişkinlerden ayrılmaktadır.<sup>[15]</sup> İlave olarak polifarmasi (beş ve üzeri sayıda ilaç kullanımı) enflamatuar romatolojik hastalığı olan yaşlı bireylerde potansiyel bir sorun olarak karşımıza çıkabilir.<sup>[16,17]</sup> İki veri tabanının incelendiği bir çalışmada 65 yaş ve üzeri bireylerin yarısından fazlasında tıbbi olarak gerekli olmayan ilaçların kullanıldığı saptanmıştır.<sup>[18]</sup> Polifarmasi GH'de deliryum, düşme, hastaneye yatış ve ölüm gibi sonuçlara neden olan ilaç toksisitesi, ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilir.<sup>[5]</sup> Romatolojide çeşitli ilaçların kombine tedavisi, zaten komorbiditeleri olan, kognitif disfonksiyon riskinin de yüksek olduğu bu hasta grubunda advers olaylara yatkınlığı artırabilir. Ancak bu soruna farklı bir açıdan bakıldığında, advers olay endişeleri enflamatuar romatolojik hastalığı olan GH'nin daha az etkin tedavi almasına neden olabilir.<sup>[19]</sup> Özellikle kas-iskelet sisteminin tutulduğu romatolojik hastalıklarda, daha

az etkin tedavi GH'de hareketsizlik, sarkopeni ve düşme gibi komplikasyonların gelişimini artırabilir.<sup>[20]</sup> Altmış yaş sonrası başlayan romatoid artrit daha akut başlangıçlı ve daha kötü prognozlu olduğu da bildirilmiştir.<sup>[21]</sup> Bu nedenle bu yaş grubunda en az sayıda ilaç ile en etkili tedavi seçilmesine özen gösterilmelidir.

## Sonuç

Sonuç olarak enflamatuar romatolojik hastalığı olan geriatrik popülasyon için uyarlanmış özel tedavi protokollerine ihtiyaç vardır. Bu amaçla geriatri dernekleri ile ortak kılavuzlar hazırlanabilir. Yaşlı hastaların tıbbi ve tıbbi olmayan tedavisinin yönetimine katkı sağlayacak daha fazla klinik çalışma planlanmalıdır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma etik kurul onayı gerektirmemektedir.

**Hasta Onayı:** Bu çalışma hasta onayı gerektirmemektedir.

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

## Yazarlık Katkıları

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. <https://emergency.unhcr.org/entry/43935/older-persons>.
2. <https://www.who.int/health-topics/ageing>.
3. Makris UE, Misra D, Yung R. Gaps in Aging Research as it Applies to Rheumatologic Clinical Care. *Clin Geriatr Med* 2017;33:119-33.
4. Michet CJ Jr, Evans JM, Fleming KC, O'Duffy JD, Jurisson ML, Hunder GG. Common rheumatologic diseases in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:1205-14.
5. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007;5:345-51.
6. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006;65:1226-9.
7. Dejaco C, Singh YP, Perel P, et al. 2015 recommendations for the management of polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1799-807.
8. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, et al EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2022;81:20-33.
9. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39-52.
10. Baillet A, Gossec L, Carmona L, et al. Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: A EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:965-73.
11. Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. *Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program*. Field MJ, Lohr KN, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990.
12. The Centre for Evidence-Based Medicine (2011). *Critical Appraisal Tools*. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocbebmlevels-of-evidence>
13. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
14. Palmowski A, Buttgerit T, Palmowski Y, et al. Applicability of trials in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of trial populations showing adequate proportion of women, but underrepresentation of elderly people. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:983-9.
15. Sera LC, McPherson ML. Pharmacokinetics and pharmacodynamic changes associated with aging and implications for drug therapy. *Clin Geriatr Med* 2012;28:273-86.
16. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12.
17. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev* 2013;35:75-83.
18. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:57-65.
19. Ruban TN, Jacob B, Pope JE, Keystone EC, Bombardier C, Kuriya B. The influence of age at disease onset on disease activity and disability: results from the Ontario Best Practices Research Initiative. *Clin Rheumatol* 2016;35:759-63.
20. Cunningham C, O' Sullivan R, Caserotti P, Tully MA. Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scand J Med Sci Sports* 2020;30:816-27.
21. van Schaardenburg D, Breedveld FC. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994;23:367-78.

# Comparison of lupus nephritis and non-lupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda lupus nefriti ve lupus dışı nefritlerin karşılaştırılması

Emine Duran<sup>1</sup>, Tolga Yıldırım<sup>2</sup>, Arzu Taghiyeva<sup>3</sup>, Emre Bilgin<sup>1</sup>, Mustafa Arıcı<sup>2</sup>, Arzu Sağlam<sup>4</sup>, Seza Özen<sup>5</sup>, Meral Üner<sup>4</sup>, Yunus Erdem<sup>2</sup>, Umut Kalyoncu<sup>1</sup>, İhsan Ertenli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Ankara, Turkey

<sup>3</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Ankara, Turkey

<sup>4</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Ankara, Turkey

<sup>5</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Rheumatology, Ankara, Turkey

## Abstract

**Objective:** Kidney biopsy may unusually show non-lupus nephritis (LN) causes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). This study aimed to reveal the causes of non-LN and to compare the clinical and laboratory features of LN and non-lupus renal disease in patients with SLE.

**Methods:** Patients with SLE followed between 2014 and 2020 at Hacettepe University Hospitals and who had kidney biopsy were the subject of the study. One hundred thirty four patients' kidney biopsies were evaluated retrospectively and grouped as LN and non-LN. Clinical characteristics, laboratory values at the time of kidney biopsy, and renal outcome were recorded.

**Results:** Of 134 (107 females, 27 males) patients, 116 (86.6%) were in the LN group, and 18 (13.4%) were in the non-LN group. The most common diagnosis was focal segmental glomerulosclerosis (n=6) in the non-LN group. The median (interquartile range) biopsy age of LN patients was young [21 (17.7) vs. 36.5 (17), p<0.001], and high titer antinuclear antibody positivity over 1/320 at SLE diagnosis was more frequent in this group (50.9% vs 22.2%, p=0.02). Non-renal SLE involvement was similar in both groups. Anti-dsDNA positivity, low C3-4, and presence of active urinary sediment were significantly higher in LN patients, while serum creatinine, albumin, and proteinuria were not different between the groups at the time of kidney biopsy. Additionally, median renal SLEDAI was more elevated in LN patients.

**Conclusion:** Anti-dsDNA positivity, low C3-C4, active urinary sediment, and high renal SLEDAI scores may give us some clues regarding renal disease in patients with SLE. However, it should be kept in mind that these serological abnormalities may also occur in non-lupus renal disease.

**Keywords:** Systemic lupus erythematosus, renal biopsy, non-lupus nephritides, lupus nephritis

## Öz

**Amaç:** Böbrek biyopsisi, nadiren de olsa sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında lupus nefrit (LN) dışı nedenleri gösterebilir. Bu çalışmada, SLE hastalarında lupus dışı nefrit nedenlerinin ortaya çıkarılması ve LN ile LN dışı renal hastalığın klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

**Yöntem:** 2014-2020 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri'nde takip edilen ve böbrek biyopsisi yapılan SLE'li hastalar çalışmaya alındı. Yüz otuz dört hastanın böbrek biyopsisi retrospektif olarak değerlendirildi ve hastalar LN ve LN dışı renal hastalık olarak gruplandırıldı. Hastaların klinik özellikleri, böbrek biyopsisi sırasındaki laboratuvar değerleri ve renal son durumları hastane tıbbi kayıtlarından elde edildi.

**Bulgular:** Yüz otuz dört (107 kadın, 27 erkek) hastanın 116'sı (%86,6) LN grubunda, 18'i (%13,4) LN olmayan gruptaydı. LN olmayan grupta en sık tanı fokal segmental glomerüloskleroz (n=6) idi. LN hastalarının medyan (çeyrekler açıklığı) biyopsi yaşı daha genç [21 (17,7) vs. 36,5 (17), p<0,001] olup SLE tanısında 1/320'nin üzerinde yüksek titre antinükleer antikor pozitifliği bu grupta daha sıktı (%50,9 vs. %22,2, p=0,02). Böbrek dışı SLE tutulumu her iki grupta da benzerdi. Renal biyopsi sırasında LN hastalarında anti-dsDNA pozitifliği, düşük C3-4 ve aktif idrar sedimenti varlığı anlamlı olarak yüksek iken serum kreatinin, albümin ve proteinüri gruplar arasında farklı değildi. Ayrıca medyan renal SLEDAI skoru LN hastalarında daha yüksekti.

**Sonuç:** Anti-dsDNA pozitifliği, düşük C3-C4, aktif idrar sedimenti ve yüksek renal SLEDAI skorları, SLE hastalarında böbrek hastalığı ile ilgili bize bazı ipuçları verebilir. Ancak bu serolojik anormalliklerin lupus dışı böbrek hastalığında da ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik lupus eritematosuz, renal biyopsi, lupus dışı nefritler, lupus nefriti

## Correspondence / İletişim:

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

Phone: +90 312 305 13 48 E-mail: ihsanertenli@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3904-0769

Received / Geliş Tarihi: 25.08.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 08.11.2022

**Cite this article as / Atıf:** Duran E, Yıldırım T, Taghiyeva A, Bilgin E, Arıcı M, Sağlam A, Özen S, Üner M, Erdem Y, Kalyoncu U, Erten İ. Comparison of lupus nephritis and non-lupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus. Ulus Romatol Derg 2023;15(1):18-24

©Copyright 2023 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



## Introduction

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multisystemic autoimmune disease with frequent renal manifestation. Renal involvement develops during the disease course in up to 60% of adult patients with SLE, while approximately 25-50% of patients experience renal symptoms at SLE onset.<sup>[1]</sup> Lupus nephritis (LN) is an immune complex glomerulonephritis that may also encompass renal vascular and tubulointerstitial compartments.<sup>[2]</sup> However, clinically significant kidney diseases unrelated to LN, an unusual condition but not rare, have been reported in patients with SLE. In a study of 252 kidney biopsies in patients with SLE, approximately 5% were diagnosed with non-LN.<sup>[3]</sup>

Kidney biopsy is the gold standard to determine whether the underlying pathology of the renal findings is due to LN or non-lupus renal disease.<sup>[4]</sup> Pathologic features of LN include cellular proliferative lesions, wire-loop lesions, and deposits of immunoglobulins and complement fractions in the glomerular basal membrane.<sup>[5]</sup> Demonstrating the absence of these findings by microscopic evaluation has an important role in the diagnosis of underlying non-LN renal disease.<sup>[2]</sup> Therefore, kidney biopsy is recommended in SLE patients to determine both the stage of renal involvement and the treatment option. Conventional laboratory biomarkers such as proteinuria, urinalysis, anti-dsDNA, and complement levels are insufficient to distinguish between LN and non-LN renal disease. These measurements may also be positive in SLE patients with non-LN reported as unusual combinations.<sup>[3]</sup>

In this study, we aimed to reveal the causes of non-LN and to compare the clinic and laboratory features of LN and non-lupus renal disease in patients with SLE.

## Materials and Methods

### i. Trial Design and Participants

Patients with SLE who were followed up at Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology and Nephrology and underwent kidney biopsy were selected for this retrospective descriptive study. From 2014 to 2020, SLE patients were determined from the electronic patient files using the International Classification of Diseases (ICD)-10 code for SLE (M32). Patients fulfilling the SLE classification criteria based on clinical and laboratory characteristics were chosen for the study.<sup>[6,7]</sup> Patients who had kidney biopsy were selected from all patients with SLE and 188 LN were identified. However, 49 of them were excluded from the study because they were performed in different centers. The pathology reports of 139 patients with SLE and with renal biopsy were as follows: 116 patients with LN, 18 patients with

non-LN, two biopsies normal, three biopsies insufficient. After removing normal and insufficient biopsy results, 116 patients with LN and 18 patients with non-LN whose biopsies were assessed at Hacettepe University Hospitals, Clinic of Pathology, were included in the study.

### ii. Data Collection

Demographic data contained age at SLE diagnosis, gender, age at kidney biopsy, SLE disease duration, time from SLE diagnosis to kidney biopsy, and family history. Among the concomitant comorbidities, hypertension, diabetes mellitus, and additional rheumatological diseases were recorded. Clinical manifestations of SLE other than renal involvement were also noted.

Laboratory values at the time of kidney biopsy included biochemical estimated glomerular filtration rate (GFR) according to CKD-EPI [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration], serum creatinine, serum albumin, 24-hour total urine protein and immunological parameters (ANA, C3, C4, anti-dsDNA antibodies, anti-Smith antibodies). Antinuclear antibody (ANA) titers examined by immunofluorescence technique were categorized as  $\geq 1/320$  and  $< 1/320$ . Anti-dsDNA was calculated by ELISA, and levels were noted quantitatively. Additionally, anti-dsDNA, C3, and C4 levels were given as positive and negative regarding the upper level of laboratory results. Erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels have also been documented as inflammation markers.

The renal SLE Disease Activity Index (SLEDAI) was calculated at the kidney biopsy. This score, which ranges from 0 to 16, involves four renal findings: hematuria, pyuria, proteinuria and urinary casts.<sup>[8]</sup> Renal biopsy results reported by a nephropathologist according to the ISN/RPS classification were recorded from pathology reports.<sup>[9]</sup> Non-LN causes were also recorded separately. The history of end-stage renal disease (ESRD), renal transplant, and death status, including the causes, were noted at the time of study enrollment. The requirement for regular dialysis and/or GFR  $< 15$  mL/min was determined as ESRD.<sup>[10]</sup>

### Statistical Analysis

Statistical analysis was presented using the IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The variables were examined for normality using the visual (histogram, probability plots) and analytic methods (Kolmogorov-Smirnov, skewness, and kurtosis). Continuous data were stated as median (interquartile range) or mean (standard deviation), and categorical variables were stated as percentages. Chi-square test was used to compare categorical variables, and Mann-Whitney U test/Student's t-test was used to compare continuous variables.

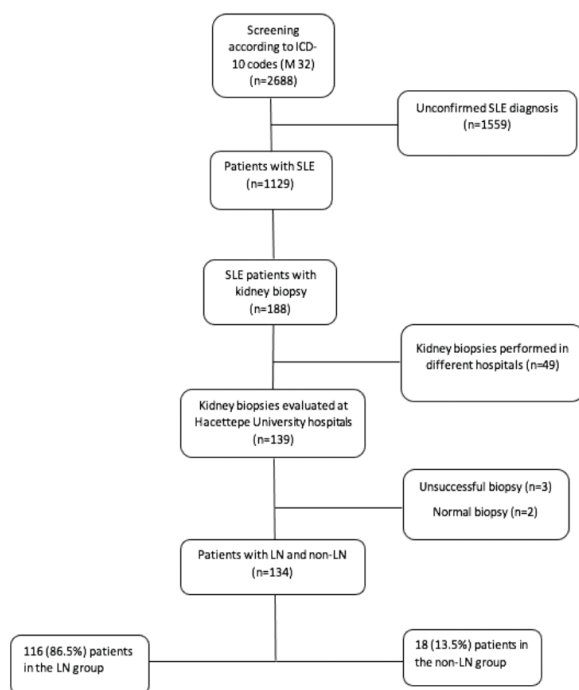


## Results

The kidney biopsy results of the 139 patients screened were as follows: 116 LN, 18 non-LN renal pathologies, three biopsies failed, and two biopsies were normal (Figure 1). One hundred and sixteen (86.5%) LN patients' biopsies were staged according to the ISN/RPS criteria: 9 (7.6%) patients were class-II LN, 14 (10.4%) patients were class-III LN, 74 (55.2%) patients were class-IV LN, 12 (8.9%) patients were class-V LN, 3 (2.2%) patients were combined LN III+V, and 4 (3%) patients were LN IV+V. Eighteen (13.5%) patients with non-LN renal pathology were reported as 6 (4.5%) focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), 4 (3%) membranous nephropathy, 3 (2.2%) thrombotic microangiopathy (TMA), 2 (1.5%) immunoglobulin (Ig) M nephropathy, 2 (1.5%) tubulointerstitial nephritis (TIN), and 1 (0.7%) proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits.

### i. Patients' Baseline Characteristics

One hundred-thirty four SLE patients and with kidney biopsies were included in this study. The median age at SLE diagnosis and kidney biopsy age was significantly younger in the LN group than non-LN group. One hundred and seven (79.8%) of patients were female, and the gender distribution was similar for both groups. All seven patients with family history of SLE were in the LN group. The SLE disease duration and the proportion of clinical involvement other than the kidney during the disease course of SLE were not



**Figure 1.** Flowchart of the study patients. ICD: International Classification of Diseases, LN: Lupus nephritis, SLE: Systemic lupus erythematosus

different between the groups. High titer ANA positivity over 1/320 at SLE diagnosis was more frequent in the LN group, whereas anti-Sm, anti-dsDNA, and antiphospholipid antibody overall positivities were not distinct for both groups. The percentage of SLE patients with hypertension and antiphospholipid syndrome was significantly higher in the non-LN group than in the LN group (Table 1).

### ii. Clinical and Serologic Findings of Patients with Non-LN

Firstly, all patients had proteinuria  $\geq 500$  mg/day in this group. Anti-ds DNA was positive in all 6 patients with FSGS and the most common clinical finding was synovitis. Other clinical findings included leukopenia, serositis, and mucocutaneous findings. Similarly, the most common clinical finding in patients with membranous nephropathy was synovitis and only one patient did not have anti-ds DNA positivity. TMA was defined in 3 patients with AFAS and anti-ds DNA positivity was available in two of the patients. Significant clinical findings for SLE in these patients were as follows: Serositis, leukopenia, synovitis and cutaneous involvement. Anti-ds DNA was positive in 2 patients with IgM nephropathy and clinical findings were synovitis, lymphopenia and cutaneous involvement. Finally, both patients with TIN had low complement levels and cutaneous findings. One patient with proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits had low complement levels, anti-ds DNA positivity, hematologic and cutaneous involvement.

### iii. Laboratory Values

There were no differences in the median creatinine level, the rate of patients with increased serum creatinine level, the mean estimated GFR, the median serum albumin, and 24-hour urine protein between the groups. Unlike these, immunological values were quite different in the LN group. LN patients had more elevated anti-dsDNA positivity (81% vs. 46.7%,  $p=0.001$ ) and median level was higher [421 (591) vs. 150 (310),  $p=0.005$ ] than non-LN group. Consistently with the immunological activity in the LN group, C3-C4 levels were significantly lower than non-LN group ( $p<0.001$ ). The percentage of active urinary sediment indicating inflammation in the glomerular capillary wall was higher in the LN patients (83.5% vs. 33.3%,  $p<0.001$ ), and these patients also had higher median renal SLEDAI score than non-LN patients [12 (8) vs. 4 (4),  $p<0.001$ ]. However, ESR and CRP levels were similar for both groups (Table 2). The multivariate analysis could not be performed because the number of patients in the non-LN group was low.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of LN and non-LN patients

Variables*	LN patients (n=116)	Non-LN patients (n=18)	p
Age at SLE diagnosis, years	18.3 (16)	34.6 (17)	<0.001
Sex, female	93 (80.2)	14 (77.8)	0.81
Age at kidney biopsy, years	21 (17.7)	36.5 (17)	<0.001
SLE disease duration	8 (8.7)	8 (9.8)	0.47
SLE family history	7 (6)	0	NA
Clinical manifestations during the disease course			
Musculoskeletal	75 (66.4)	13 (76.5)	0.41
Mucocutaneous	60 (52.6)	7 (41.2)	0.38
Hematologic	47 (40.9)	6 (33.3)	0.54
Leukopenia or lymphopenia	35 (30.2)	6 (33.3)	0.81
Thrombocytopenia	14 (12.3)	2 (11.1)	0.88
Autoimmune hemolytic anemia	10 (8.8)	0	NA
Serosal	26 (23.2)	3 (16.7)	0.54
Neurological	6 (5.3)	1 (5.6)	0.99
ANA titer at diagnosis, >1/320	59 (50.9)	4 (22.2)	0.02
Anti-Smith antibodies positivity <sup>†</sup>	8 (11.8)	1 (5.6)	0.64
APL antibodies positivity <sup>†</sup>	31 (33.7)	6 (54.5)	0.17
Anti-dsDNA positivity <sup>†</sup>	105 (90.5)	15 (83.3)	0.35
Hypertension <sup>§</sup>	31 (26.7)	12 (66.7)	0.001
Diabetes mellitus <sup>§</sup>	7 (6)	2 (11.1)	0.35
Sjogren's syndrome <sup>§</sup>	19 (16.4)	2 (11.1)	0.78
APLS <sup>§</sup>	6 (5.2)	4 (22.2)	0.02

\* n (%) for categorical values and median (IQR) for numeric values, if not otherwise specified; †: At least once positivity during SLE; §: Before or after SLE diagnosis

ANA: Antinuclear antibodies, APL: Antiphospholipid, APLS: Antiphospholipid syndrome, IQR: Interquartile range, LN: Lupus nephritis, SD: Standard deviation, SLE: Systemic lupus erythematosus

**Table 2.** Laboratory values at the time of kidney biopsy

Variables*	LN patients (n=116)	Non-LN patients (n=18)	p
Creatinine level (mg/dL)	0.7 (0.5)	0.9 (0.6)	0.23
Creatinine > UNL	37 (32.5)	5 (27.8)	0.58
Estimated GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) mean (SD)	104 (51)	84 (34)	0.12
≥60, n (%)	93 (81.6)	14 (77.8)	0.41
30-59	7 (6.1)	3 (16.7)	
<30	14 (12.3)	1 (5.6)	
Albumin (g/dL)	3.3 (1.2)	3.3 (1)	0.81
24-hour urine protein			
≥1 gr/day, n (%)	72 (71.3)	15 (88.2)	0.17
≥3 gr/day, n (%)	36 (35.6)	10 (58.8)	0.08
Anti-dsDNA levels (IU/mL)	421 (591)	150 (310)	0.005
Anti-dsDNA positivity	94 (81)	7 (46.7)	0.001
C3 level (mg/dL)	56 (41.5)	92.5 (41.5)	<0.001
C4 level (mg/dL)	8.9 (8.1)	18 (8.8)	<0.001
Low C3 and C4 levels	93 (80.2)	6 (33.3)	<0.001
Active urinary sediment	91 (83.5)	6 (33.3)	<0.001
Renal SLEDAI	12 (8)	4 (4)	<0.001
ESR (mm/h)	26 (27)	32 (46)	0.53
Normal CRP value	61 (67)	6 (60)	0.65

\* n (%), if otherwise specified; median (IQR) for numeric values excluding GFR

CRP: C-reactive protein, ESR: Erythrocyte sedimentation rate, GFR: Glomerular filtration rate, IQR: Interquartile range, LN: Lupus nephritis, SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, UNL: Upper normal limit

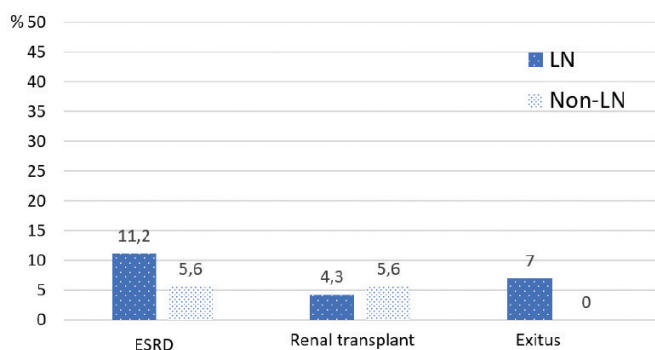
#### iv. Outcome of Renal Pathology at the Time of Study Enrollment

The median SLE disease duration was eight years, and there was no distinction between the groups. Of 134 patients, fourteen cases with ESRD, 13 (11.2%) of which were in the LN group, and six patients with kidney transplant, 5 (4.3%) of which were in the LN group, were observed. All eight (7%) patients who deceased were in the LN group (Figure 2). The major reasons of death were infection and cardiovascular events in these patients.

#### Discussion

In this study, we emphasized the distinctions between LN and renal pathologies other than LN in terms of clinical characteristics, laboratory values, and renal outcomes in patients with SLE. Approximately 85% of our patients were in the LN group and the rate of anti-ds DNA positivity, low levels of C3 and C4, active urinary sediment, and median renal SLEDAI scores were higher in this group. In the non-LN group, the patients were older, and the rate of high ANA titer over 1/320 was lower at SLE diagnosis.

Renal signs and symptoms develop during the disease course in ~60% of adult patients with SLE.<sup>[1]</sup> Although LN is the most underlying cause, renal biopsy in patients with SLE may rarely show pathogenetic and morphological changes unrelated to SLE. However, how non-LN develops in patients SLE is not fully understood. In a study from the US, including 252 kidney biopsies, non-LN was reported in approximately 5% of patients with SLE. The most frequent renal lesion was FSGS, but several other diagnoses were also detected, such as thin basement membrane disease, IgM nephropathy, amyloidosis, hypertensive nephropathy, and allergic acute TIN.<sup>[3]</sup> This unexpected combination has been mentioned in many case reports, including minimal change disease, FSGS,<sup>[11,12]</sup> amyloidosis,<sup>[13,14]</sup> IgA nephropathy,<sup>[15,16]</sup> sarcoidal TIN,<sup>[17]</sup> and IgM nephropathy<sup>[18]</sup> in this literature.



**Figure 2.** Renal end status of LN and non-LN patients at the time of study enrollment  
LN: Lupus nephritis

In our study, the rate of non-LN increased up to 13% also including renal TMA, and the most common cause was FSGS. This result highlights the significance of biopsy in the assessment of renal findings in patients with SLE.

Renal TMA, which can occur with or without LN, is characterized by renal microvascular occlusion and intrarenal aggregation of platelets, along with erythrocyte damage.<sup>[19]</sup> 22-32% of patients with SLE and accompanying APS have APS nephropathy.<sup>[20,21]</sup> Histologically, APS nephropathy may be acute or chronic lesions. Acute lesions include TMA, whereas chronic/late-stage lesions include reduplication of glomerular capillary basement membranes with segments of tuft sclerosis.<sup>[22]</sup> The kidney pathology results of the patients with SLE and APS in our kidney biopsy series were as follows: LN (n=6), TMA (n=3), and FSGS (n=1). Clinicians should be aware of these histological differences for diagnosis and treatment in SLE patients with APS.

LN is usually diagnosed in the third and fourth decades.<sup>[23-26]</sup> Young age at SLE diagnosis is related with an elevated risk of developing LN.<sup>[1,27]</sup> In renal pathologies other than LN, which were reported as unusual combinations in SLE diagnosis, a major part of the patients are in the fifth decade or older.<sup>[12-14,16-18]</sup> In our cohort, the kidney biopsy age was in the third decade in LN patients and the fourth decade in non-LN ones. This result may suggest that renal abnormalities are related to LN in young SLE patients with renal findings.

The prevalence of hypertension in SLE has been described to rise to 77% in some cohorts.<sup>[28]</sup> The main cause of HT in SLE is renal glomerular damage and renal vascular endothelial dysfunction.<sup>[29]</sup> Therefore, hypertension is also seen in other glomerular diseases such as FSGS, membranous nephropathy, and IgA nephropathy. We determined the percentage of hypertension to be higher in the non-LN group than in the LN group. This result can be explained by the fact that rare glomerular diseases other than LN increase the risk of already existing HT in patients SLE.

Decreased kidney function, proteinuria >0.5 g/24 hours, or active urinary sediment, which are indications for renal biopsy in patients with SLE, may not occur only in LN.<sup>[30]</sup> Renal pathologic findings differentiate LN from non-LN with high specificity and varying sensitivity.<sup>[31]</sup> Conventional laboratory biomarkers such as proteinuria, creatinine clearance, anti-dsDNA, and complement levels are insufficient in anticipating LN. Furthermore many new biomarkers have been investigated in LN, but none have been validated yet in large cohorts.<sup>[32]</sup> Although conventional laboratory measurements are not an ideal biomarker for LN, they are frequently used by clinicians in clinical practice. In

a study from Greece involving 297 biopsy-confirmed LN patients, increased positive anti-dsDNA titer rates along with low C3 levels have been found to be a hallmark of proliferative forms of LN.<sup>[23]</sup> In another recent study, it was shown that there was a significant relationship between anti-dsDNA level and class IV LN.<sup>[24]</sup> In our study, more than 80% of LN patients were in the proliferative form, and compared with the non-LN group, the rate of anti-dsDNA positivity, median anti-ds DNA level, and low C3-C4 level at the biopsy time were significantly high in the LN group. However, in the non-LN group, it was conspicuous that approximately half of the patients had anti-dsDNA positive, and one-third had low C3 and C4 levels. This result revealed that although serological activity was higher in patients with LN, similar laboratory values could also be found in patients with non-LN.

Active urinary sediment reflecting renal inflammation is used as one of the response criteria of the American College of Rheumatology in patients with LN.<sup>[33]</sup> However, active sediment is not specific to SLE and LN.<sup>[34]</sup> Mavragani et al.<sup>[23]</sup> emphasized that active urinary sediment indicators >5 urinary leukocytes/hpf and cellular casts >1/hpf predict proliferative forms of LN. In the study reporting the reasons of nephritis other than LN in patients with SLE, active urinary sediment was found in three-quarters of the patients.<sup>[3]</sup> We found the rate of active urinary sediment in more than 80% of the patients in the LN group and one-third of the patients were in the non-LN group. Although active urinary sediment may firstly indicate LN in patients with SLE, it may also be detected in renal pathologies other than LN.

In contrast to serological and urinary laboratory values, the role of inflammatory markers in the evaluation of SLE activity is limited. ESR, one of the non-specific markers of inflammation, is useful for evaluating activity in patients with SLE, but the response of CRP during the disease flares appears inadequate.<sup>[35]</sup> In a study involving 111 LN patients from Italy, it was determined that ESR and CRP at the time of kidney biopsy were not correlated with clinical/histological parameters and were not a predictive factor in differentiating of LN forms.<sup>[25]</sup> In our study, the median ESR was 26 mm/h, and it was not distinct between the groups. Additionally, approximately 60% of the patients in both groups had normal CRP values. Therefore, in daily practice, inflammatory markers such as ESR and CRP seem insufficient to understand the underlying cause of renal findings in patients with SLE.

Despite current treatment alternatives, the percentage of ESRD development is between 4% and 28% in LN patients.<sup>[36]</sup> Kidney transplant is the treatment option for the majority of patients with ESRD due to LN. According to the results of the United States Renal Data System, approximately 60% of 9.659 patients with LN-ESRD underwent renal

transplantation and were associated with improved survival.<sup>[37]</sup> In our study, ESRD rate was 11.2% and the renal transplant rate was 4.3% in the LN group. We did not use a statistical comparison since there was only one patient who developed ESRD and underwent renal transplantation in the non-LN group. Unfortunately, we could not find any information about the non-LN outcome of patients with SLE in the literature.

### Study Limitations

Some strengths and limitations of our study should be addressed. The main limitation was the retrospective plan of the study, which inhibited clear conclusions about the patients' follow-up. The other limitation was the small number of non-LN patients because of the single-center nature of our study. Despite these limitations, the strength of our study was that all patients' renal findings were proven by kidney biopsy and the presence of laboratory data at the time of biopsy.

### Conclusion

Although unusual, patients with SLE may admit with various renal lesions unrelated to LN. This study demonstrates that renal pathologies other than LN should be clinically suspected in patients with SLE who have low anti-dsDNA levels, normal complement levels, and inactive urinary sediments but still present with renal abnormalities such as proteinuria. However, it should be kept in mind that serological abnormalities, albeit at low rates, may be seen in patients with non-LN. Kidney biopsy is the cornerstone of differentiating renal pathologies in patients with SLE.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** This study was approved by the Hacettepe University Ethics Committee (approval number: GO 2020/07-14, date: 31.03.2020).

**Informed Consent:** Retrospective study.

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

### Authorship Contributions

Concept: E.D., İ.E., Design: E.D., T.Y., U.K., İ.E., Data Collection or Processing: E.D., A.T., Analysis or Interpretation: E.D., E.B., U.K., Literature Search: E.D., T.Y., E.B., M.A., A.S., S.Ö., M.Ü., Y.E., İ.E., Writing: E.D., U.K.

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

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

## References

- Anders HJ, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:7.
- Howell DN. Renal biopsy in patients with systemic lupus erythematosus: Not just lupus glomerulonephritis! *Ultrastruct Pathol* 2017;41:135-46.
- Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol* 2001;32:1125-35.
- Jaryal A, Vikrant S. Current status of lupus nephritis. *Indian J Med Res* 2017;145:167-78.
- Schwartz MM. The pathology of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2007;27:22-34.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151-9.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-30.
- Benjamin O, Lappin SL. End-Stage Renal Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
- Hertig A, Droz D, Lesavre P, Grünfeld JP, Rieu P. SLE and idiopathic nephrotic syndrome: coincidence or not? *Am J Kidney Dis* 2002;40:1179-84.
- Hickman PL, Nolph KD, Jacobs R, Luger AM, Walker SE. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in a patient with systemic lupus erythematosus: an unusual combination. *Am J Kidney Dis* 1994;23:582-6.
- Düzgün N. Amyloid Amyloidosis and systemic lupus erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology* 2007;3:701-8.
- Aktas Yilmaz B, Düzgün N, Mete T, et al. AA amyloidosis associated with systemic lupus erythematosus: impact on clinical course and outcome. *Rheumatol Int* 2008;28:367-70.
- Horino T, Takao T, Terada Y. IgA nephropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:650-4.
- Corrado A, Quarta L, Di Palma AM, Gesualdo L, Cantatore FP. IgA nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:467-9.
- Magasic MV, Venkateshan VS, Vitting KE. Concurrent renal sarcoidosis and lupus nephritis. *Nephron* 1993;64:496-7.
- Benz RL, Finnigan NA, Elfenbein B. Immunoglobulin M nephropathy in a patient with systemic lupus. *Am J Med Sci* 2011;342:530-2.
- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002;347:589-600.
- Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004;50:2569-79.
- Daugas E, Nochy D, Huong DLT, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:42-52.
- Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid Syndrome Nephropathy and Other Thrombotic Microangiopathies Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:376-86.
- Mavragani CP, Fragoulis GE, Somarakis G, Drosos A, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Clinical and laboratory predictors of distinct histopathological features of lupus nephritis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e829.
- Farah RI, Dannoun E, Abu Shahin N, AlRyalat SA: Characteristics and Histological Types of Lupus Nephritis in a Jordanian Tertiary Medical Center. *Biomed Res Int* 2019;2019:7087461.
- Moroni G, Quaglini S, Radice A, et al. The value of a panel of autoantibodies for predicting the activity of lupus nephritis at time of renal biopsy. *J Immunol Res* 2015;2015:106904.
- Momtaz M, Fayed A, Wadie M, et al. Retrospective analysis of nephritis response and renal outcome in a cohort of 928 Egyptian lupus nephritis patients: a university hospital experience. *Lupus* 2017;26:1564-70.
- Kwon OC, Lee JS, Ghang B, et al. Predicting eventual development of lupus nephritis at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:462-6.
- Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, et al. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev* 2019;18:102371.
- Mathis KW, Wallace K, Flynn ER, Maric-Bilkán C, LaMarca B, Ryan MJ. Preventing autoimmunity protects against the development of hypertension and renal injury. *Hypertension* 2014;64:792-800.
- Hull KL, Adenwalla SF, Topham P, Graham-Brown MP. Indications and considerations for kidney biopsy: an overview of clinical considerations for the non-specialist. *Clinical medicine (London, England)* 2022;22:34-40.
- Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, Stokes MB, D'Agati VD, Markowitz GS. Sensitivity and Specificity of Pathologic Findings to Diagnose Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1605-15.
- Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:638413.
- Renal Disease Subcommittee of the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Systemic Lupus Erythematosus Response Criteria. The American College of Rheumatology response criteria for proliferative and membranous renal disease in systemic lupus erythematosus clinical trials. *Arthritis Rheum* 2006;54:421-32.
- Misra R, Gupta R. Biomarkers in lupus nephritis. *Int J Rheum Dis* 2015;18:219-32.
- Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2016;25:1173-9.
- Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus* 2020;29:1011-20.
- Jorge A, Wallace ZS, Lu N, Zhang Y, Choi HK. Renal Transplantation and Survival Among Patients With Lupus Nephritis: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2019;170:240-7.

# Romatoid artritli hastalarda tocilizumab deneyimi: Geriye dönük çalışma

## Tocilizumab experience in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective study

Mustafa Erdoğan<sup>1</sup>, Murat Günaltılı<sup>2</sup>, Vedat Hamuryudan<sup>1</sup>

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

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

### Öz

**Amaç:** Kliniğimizde romatoid artrit (RA) tanısı ile Tocilizumab (TCZ) tedavisi alan hastaların tedaviye yanıtları ve güvenlik verilerinin değerlendirilmesi planlandı.

**Yöntem:** RA tanısıyla 2018 yılına kadar takip edilen hastalardan TCZ tedavisi almış olanlar kayıt sistemimizden tespit edilerek tüm verileri retrospektif olarak standart veri tablosu aracılığıyla çıkarıldı.

**Bulgular:** TCZ tedavisi almış 25'i juvenil başlangıçlı olmak üzere 77 RA hastası (57 kadın, 20 erkek) tespit edildi. TCZ tedavisi öncesi median konvansiyonel sentetik hastalığı modifiye edici ajan kullanımı sayısı 3 [çeyrekler açıklığı (*interquartile range* - IQR): 2-3,25, minimum-maksimum: 1-4] idi. TCZ öncesi hasta başına kullanılan biyolojik DMARD sayısı 3 (IQR: 2-4) idi. İlk bDMARD olarak TCZ kullanılan 6 hasta mevcuttu. Median TCZ kullanım süresi 13 ay (IQR: 2-26,5) idi. Yirmi üç hastaya (%30) monoterapi olarak TCZ verildiği tespit edildi. Hastaların 40'ı (%52) tedaviye devam etmekteydi. Yirmi hastanın sekonder yanıtızlık (%26), 9 hastanın primer yanıtızlık (%12), 5 hastanın kendi talebi (%6), 3 hastanın (%4) ise yan etki nedenleriyle olmak üzere toplamda 37 hastanın (%48) tedavisinin sonlandırıldığı tespit edildi. Majör enfeksiyon geçiren bir hastanın tedavinin 7. ayında sepsis sonucu öldüğü görüldü.

**Sonuç:** TCZ'nin RA tedavisinde tek başına kullanımda etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen kliniğimizde monoterapi olarak kullanım oranı düşük saptanmıştır. Bu durum TCZ tedavisinin klasik DMARD ve biyolojik DMARD'a tedavilerine dirençli hastalarda tercih edilmiş olmasına bağlı olabilir. Buna rağmen tedaviye devam oranı yüksek bulunmuştur. Karaciğer enzim yükseklikleri ve enfeksiyon bizim deneyimizde başlıca istenmeyen etkiler olmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit, Tocilizumab

### Abstract

**Objective:** We planned to evaluate the response to treatment and safety data of patients who received Tocilizumab (TCZ) treatment with the diagnosis of rheumatoid arthritis in our clinic.

**Methods:** Among the patients who were followed up until 2018 with the diagnosis of rheumatoid arthritis, those who received TCZ treatment were identified from our registry. All data were extracted retrospectively using the standard data table.

**Results:** We identified 77 RA patients (57 females, 20 males), 25 of whom were juvenile-onset, who received TCZ treatment. The median number of conventional synthetic disease-modifying agent (cDMARD) use before TCZ treatment was 3 [interquartile range (IQR): 2-3.25, minimum-maximum: 1-4]. The number of biological DMARDs (bDMARDs) used per patient before TCZ was 3 (IQR: 2-4). 6 patients used TCZ as the first bDMARD. The median duration of Tocilizumab use was 13 months (IQR: 2-26.5). Twenty-three patients (30%) received TCZ as monotherapy. Forty (52%) of the patients were still under TCZ treatment. It was determined that the treatment of 37 patients (48%) was terminated in total, 20 patients (26%), primary non-response in 9 patients (12%), 5 patients' requests (6%), and 3 patients (4%) due to side effects. It was observed that one patient who had a major infection died as a result of sepsis in the 7th month of treatment.

**Conclusion:** Although TCZ is effective in treating rheumatoid arthritis, its use as monotherapy was low in our clinic. Low monotherapy rates may be due to the high number of cDMARD and biological DMARDs (bDMARDs) histories before TCZ regarding intractable disease activity. However, the rate of treatment continuity was sufficient. Liver enzyme elevations and infection were the main adverse effects in our experience.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, Tocilizumab

### İletişim / Correspondence:

Dr. Mustafa Erdoğan, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 505 313 85 93 E-posta: merdogan50@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4087-6667

Geliş Tarihi/Received: 01.03.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 11.03.2023

**Atıf / Cite this article as:** Erdoğan M, Günaltılı M, Hamuryudan V. Tocilizumab experience in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective study. Ulus Romatol Derg 2023;15(1):25-29

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Romatoloji Derneği, Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2023 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



## Giriş

Romatoid artrit (RA) tanılı hastalarda sinoviyal enflamasyonun patofizyolojisinde tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) ana sitokindir. Sinoviyal enflamasyonda yer alan interlökin (IL)-15, IL-1, IL-6, IL-12, Transforming growth factor-B (TGF-B) ve IL-23 CD-4 T-hücre aktivasyonuna (özellikle TH1 ve TH17) sebep olur. T-hücreler IL-17 üzerinden enflamasyon sürecini yürütür ve makrofajlar aktive olur. Makrofajlar TNF-alfa'nın temel üreticisidir. Makrofajlar tarafından üretilen TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-15 ve IL-18 sinoviyal dokuda birçok proenflamatuvar yolakta rol oynamaktadır. Bu nedenle TNF-alfa uzun yıllardır RA tedavisindeki en önemli hedef olmuştur. B-hücreleri ise sinovit oluşumunda kritik bir role sahiptir. Sitokin salınımı ve antijen sunumu görevi üstlenirler. B-hücrelerin farklılaşma ve ekspansiyonunda IL-6, IL-10, B-cell activating factor (BAFF) ve proliferation inducing ligand (APRIL) önemli rol oynamaktadır.<sup>[1]</sup>

RA tanısı için klinik ve laboratuvar verileri ile oluşturulmuş ilk kriterler 1958 yılında Amerika Romatoloji Derneği (*American College of Rheumatology - ACR*) tarafından ortaya koyulmuştur ve 1987 yılında revize edilmiştir.<sup>[2]</sup> Daha sonra ilerleyen yıllarda erken tanı ve tedavinin önemini ortaya konması ile birlikte 2010 yılında ACR ve The European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yeni tanı kriterleri geliştirilmiştir.<sup>[3]</sup> RA tedavisinde ana amaç inflamasyonu baskılayıp eklem hasarını önlemek ve eklem dışı tutulumların önüne geçmektir. Non steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ve steroidler hastalığın semptomlarını yönetmeye, enflamasyonu azaltmaya yönelik olup RA tedavisinin temelini hastalığı modifiye eden ajanlar (DMARD) oluşturmaktadır. DMARD'lar sentetik konvansiyonel DMARD (kDMARD), biyolojik DMARD (bDMARD) ve hedefe yönelik ajanlar (JAK inhibitörleri) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Biyolojik DMARD'lar da orijinal biyolojik (TNF alfa blokerleri, Rituximab, Abatacept, Tocilizumab) ve biyobenzer ajanlar olarak iki gruba ayrılır.<sup>[4]</sup>

IL-6 pro-enflamatuvar sitokin ailesinin bir üyesi olan proliferasyon ve diferansiasyonunda rol alan pleotropik bir sitokindir.<sup>[5]</sup> Etki göstermesi için, hem çözünür (sIL-6R) hem de membrana bağlı (mIL-6R) reseptörleri ile kompleks oluşturması gerekir. Humanize IL-6 reseptör antagonisti tocilizumab (TCZ), hem sIL-6R ve mIL-6R'e bağlanarak bu etkileri bloke eder.<sup>[6]</sup>

TCZ, ilk olarak 2005 yılında Castleman hastalığı için onay almıştır. Günümüzde ise başta romatoid artrit (RA), olmak üzere birçok romatolojik hastalıkta hastalıkta etkin bir tedavi seçeneği olmuştur. Hem monoterapi hem de kombinasyon

tedavisi olarak randomize kontrollü çalışmalarda klinik ve radyolojik sonuçlarına ulaşmıştır. Ayrıca uzun dönem etkililik çalışmalarındaki sonuçları ile RA tedavisinde etkin bir tedavi seçeneği olmuştur.<sup>[7]</sup> Biyolojik tedavi alan hastalarda kDMARD kullanan hastalara kıyasla artmış ciddi enfeksiyon oranı görülmektedir.<sup>[8]</sup> TCZ, göreceli olarak güvenilir bir ilaç olmakla birlikte, TCZ kullanan hastalarda artmış üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, transaminaz yüksekliği, hiperkolesterolemi, divertikülit ve sepsis sıklığı görülmektedir.<sup>[9]</sup> Çalışmamızda, kliniğimizde 2018 yılına kadara RA tanısıyla TCZ uygulanan hastalarda tedavi etkinliği ve güvenliği değerlendirmesi yapılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde TCZ tedavisi alan hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. RA ve juvenil RA tanıları ile tedavi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Demografik ve klinik verileri standart veri formu kullanılarak kaydedildi. Hastaların TCZ öncesi hastalık süreleri, kullandıkları kDMARD sayıları ve kullanılan kDMARD ajanlarının ayrı ayrı dağılım sıklıkları, kullandıkları biyolojik DMARD sayıları ile TCZ kullanım süreleri, TCZ ile kombine olarak kDMARD kullanımları, TCZ'ye bağlı yan etkiler ve TCZ tedavisi sonlandırılma nedenleri incelendi.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uyumluluğu görsel (histogram, probability plots) ve analitik metodlar (Kolmogorov-Smirnov test) ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma, normal dağılım göstermeyen veriler için medyan ve çeyrekler arası değerler (*interquartile range - IQR*) verildi. Çalışma protokolü fakültemiz yerel etik kurulu tarafından onaylandı (no: 15/06/2020-72036).

## Bulgular

Kliniğimizde RA, sistemik amiloidoz, dev hücreli arterit, Takayasu, Erişkin Still Hastalığı, Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit, Relapsing Polikondrit, ANCA ilişkili vaskülit ve seronegatif artrit tanıları ile TCZ kullanan 170 hasta tespit edildi. Bu hastaların arasından, RA tanısı ile TCZ kullanan 57 kadın, 20 erkek (K/E: 2,65) olmak üzere 77 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 25'i juvenil başlangıçlı (JRA) idi. Hastaların medyan yaşı 47 (IQR: 29-58) yıl, medyan hastalık süresi 90 (IQR: 55-183) ay idi. TCZ öncesi kullanılan medyan kDMARD sayısı 3 (IQR: 2-3,25) idi. Metotreksat en sık kullanılan kDMARD idi (n=70, %90) (Tablo 1).

Yetmiş bir hasta (%92) TCZ öncesi en az bir bDMARD ajan kullanıldığı, 6 hastada (%8) ise TCZ'nin ilk bDMARD

olarak tercih edildiği tespit edildi. TCZ öncesi, 21 hastada (%27) 1; 16 hastada (%21) 2; 34 hastada ise (%44) 3 ve üzeri sayıda bDMARD kullanımını öyküsü mevcuttu.

TCZ'nin 23 hastada (%30) monoterapi olarak, 31 hastada (%40) kDMARD ile tekli, 16 hastada (%21) 2'li, 7 hastada da (%9) 3'lü kombinasyon şeklinde kullanıldığı tespit edildi (Tablo 1).

TCZ başlanan hastaların median ilaçta kalma süreleri 13 (IQR: 2-26,5) ay olarak saptandı. Hastaların 40'ı (%52) median 23 aydır (IQR: 2-40,5) TCZ tedavisine devam etmekte idi. Tedavisi sonlandırılan 37 (%48) hastanın ise median ilaçta kalma süresi 6 (IQR: 1-13) ay idi. En sık tedavi sonlandırma nedeni sekonder yanıtızlıktı (n=20/37, %54). Bunu sırasıyla; primer yanıtızlık (n=9/37, %24), hasta isteği (n=5/37, %14) ve yan etki (n=3/37, %8) takip etti. Yan etki nedeni ile tedavi sonlandırma nedenleri 1 hastada tekrarlayan pnömoni, 2 hastada ise ciddi alerjik reaksiyon idi. Pnömoni tanısı ile yatırılan hastanın pnömosepsis nedeniyle öldüğü tespit edildi.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

<b>Tocilizumab yan etki profili, n (%)</b>	3 (2-3,25)
<b>Tocilizumab öncesi kullanılan kDMARD, n (%)</b>	
Metotretsat	70 (90)
Leflunomid	45 (58)
Hidroksiklorokin	39 (50)
Sulfasalazin	36 (47)
<b>Tocilizumab öncesi kullanılan bDMARD ajan sayısı, n (%)</b>	
İlk ajan olarak tocilizumab	6 (8)
TCZ öncesi 1 biyolojik ajan	21 (27)
TCZ öncesi 2 biyolojik ajan	16 (21)
TCZ öncesi 3 ve üzeri biyolojik ajan	34 (44)
Median tocilizumab kullanım süresi, ay (IQR)	13 (2-26,5)
<b>Tocilizumab ile birlikte kDMARD kullanımı, n (%)</b>	
Tocilizumab monoterapi	23 (30)
Leflunomid	14 (18)
Metotretsat	10 (13)
Hidroksiklorokin	4 (5)
Sulfasalazin	3 (4)
2'li kombinasyon	16 (21)
3'lü kombinasyon	7 (9)
<b>Tocilizumab yan etki profili, n (%)</b>	
Karaciğer toksisitesi	7 (9)
Enfeksiyon*	6 (8)
Alerjik reaksiyon	3 (4)
Sepsis <sup>‡</sup>	1 (1)
Ölüm <sup>‡</sup>	1 (1)

\*sepsis dışı ayaktan veya yatarak tedavi gerektiren enfeksiyonlar, ‡ aynı hastaya ait veriler, IQR: Çeyrekler açıklığı

## Tartışma

Çalışmamızda TCZ'nin etkinlik ve güvenilirliği retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Etkinlik değerlendirmesi açısından hastalık aktivite skoru kullanılmamış olmamıza rağmen hastaların çok büyük bir kısmının (%92) daha önceden bDMARD kullandıkları; 34 hastanın (%44) 3 ve daha fazla sayıda bDMARD kullandıkları göz önüne alındığında tedaviye oldukça dirençli RA hastası grubunda elde edilen %52'lik tedaviye devam oranı ilacın etkin olduğunu düşündürmektedir. Yan etki profili açısından da değerlendirdiğimizde 1 hastada sepsis ve sepsise bağlı ölüm; 2 hastada da tedaviyi sonlandırmamızı gerektirecek alerjik reaksiyon gelişimi dışında ciddi bir yan etki gözlenmemiş olup, bu durum TCZ tedavisinin güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmüştür. 7 hastada (%9) transaminaz değerlerinde artış görülmekle birlikte bu artışlar tedaviye ara vermemizi veya tedaviyi sonlandırmamızı gerektirecek düzeylerde olmamıştır.

TCZ monoterapide diğer kDMARD'lar ve metotretsattan etkili olduğu gösterilmiş ilk biyolojik ajandır.



SATORİ ve AMBITION çalışmalarında RA'lı hastalarda, TCZ monoterapisinin metotreksat ile kıyaslandığı klinik etkinliği<sup>[10,11]</sup> SAMURAI çalışmasında ise radyografik progresyonu önlemedeki etkililiği gösterilmiştir.<sup>[12]</sup> Monoterapi olarak kullanımında anti-TNF ajanlardan daha etkili olduğu da gösterilmiştir.<sup>[13-15]</sup> Monoterapinin ispatlanmış başarısına rağmen, kliniğimizdeki monoterapi oranını düşük olduğu gözlemlenmiş olsa da (%30) literatürdeki gerçek yaşam verileri ile benzerdir.<sup>[15-17]</sup> Ayrıca, TCZ kullanan hastalarımızın %92'sinin en az bir bDMARD'a, %44'ünün en az 3 bDMARD'a yanıtız veya intoleran hastalardan oluştuğu da göz önünde bulundurulduğunda bu duruma tedaviye dirençli hasta oranımızın yüksekliği neden olmuş olabilir. Hastalarımızın tedaviye devam oranı (%52), TCZ'nin primer bDMARD olarak kullanıldığı hastaların verisinin paylaşıldığı çok merkezli bir çalışmaya oranla düşük saptanmıştır (24. ayda tedavide kalma oranı %72).<sup>[18]</sup> Bu durum tedavide kalma başarısında, ilaç güvenliği yanında çoklu tedavi başarısızlığının da önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

TCZ ilişkili anafilaktik reaksiyon, hastaların %0,1-0,4'ü arasında gözlenebilen ve hemen her zaman ilk 3 infüzyon sırasında ortaya çıktığı bilinen, tedavi değişikliği gerektiren önemli bir yan etkidir.<sup>[19,20]</sup> Koike ve ark.'nın<sup>[20]</sup> çalışmasında 3.881 hastanın yedisinde anafilaksi gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda tespit edilen yüksek anafilaktik reaksiyon oranı 2/77 (%3) hasta sayımızın azlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızdaki enfeksiyon oranları literatür ile uyumlu kabul edilebilir.<sup>[19-21]</sup> Sadece bir hastada ölümle sonuçlanan ciddi enfeksiyon saptanmış olup, tespit edilen enfeksiyonların çoğu tedaviye kısa süreli ara veya destek tedavi ile kontrol altına alınabilen enfeksiyonlardan oluşmaktadır. Kliniğimizde biyolojik tedavi öncesi ve takipte uygun periyodlarla uygulanan standart aşılama ve tarama prosedürleri bu düşük oranlara ulaşılmasında etkili olmuş olabilir. Bununla birlikte hiç primer veya sekonder tüberküloz enfeksiyonu saptanmamıştır. Bu durum tüberküloz tarama prosedürlerinin başarısı yanında "immortal tiem bias" ile açıklanabilir. Çünkü biyolojik ajan kullanan hastalarda tüberküloz reaktivasyonu sıklıkla biyolojik tedavinin ilk 6-12 aylık döneminde ortaya çıkmaktadır. Hastaların sadece %92'sinde TCZ öncesi en az bir biyolojik tedavi öyküsü olması nedeniyle çalışmamızın sonuçları gerçek tüberküloz reaktivasyonu riski hakkında yorum yapılmasını mümkün kılmamaktadır. Ayrıca, anti-TNF ajanlar dışı biyolojiklerde tüberküloz reaktivasyon riskinin oldukça düşük olduğu saptanmış ve tedavi öncesi tüberküloz taramasının gerekliliği tartışma konusu olmaya başlamıştır.<sup>[22]</sup> Diğer taraftan, düşük ciddi yan etki oranlarımıza rağmen, hasta sayısı azlığı nedeniyle güvenlik profili hakkında kesin kanaat belirtmek güçtür.

Çalışmalarda TCZ tedavisi altında tedavi kesilmesini veya doz azaltulmasını gerektiren en sık laboratuvar anormalliliği transaminaz artışıdır.<sup>[19]</sup> Bizim çalışmamızda da literatüre paralel bir şekilde 7 hastada (%9) transaminaz artışı saptanmış olup bu artışlardan hiçbirisi tedaviye ara vermeyi gerektirecek düzeyde olmamıştır. Diğer bir tedavi sonlandırma nedeni olabilecek evre 3 nötropeni bizim çalışmamızda saptanmamıştır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları, tedavi yanıt değerlendirmesi için hastalık aktivite skorlarının kullanılmamış olması ve hasta sayısının azlığıdır. Buna rağmen, literatür ile benzer elde edilen mevcut verilerimiz, TCZ tedavisinin dirençli hasta grubu da dahil olmak üzere, RA'lı hastalarda, etkin ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir.

### Sonuç

Bu çalışma bittikten sonra devam eden tecrübemiz de TCZ'nin hem intravenöz hem subkütan formlarının etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma protokolü fakültemiz yerel etik kurulu tarafından onaylandı (no: 15/06/2020-72036 - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

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

### Yazarlık Katkıları

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.
2. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.

3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62:2569-81.
4. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:685-99.
5. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2006;8(Suppl 2):S3.
6. Sebba A. Tocilizumab: the first interleukin-6-receptor inhibitor. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:1413-8.
7. Ogata A, Kato Y, Higa S, Yoshizaki K. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Mod Rheumatol* 2019;29:258-67.
8. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-alpha antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2006;27:67-71.
9. Scott LJJD. Tocilizumab: a review in rheumatoid arthritis. 2017;77:1865-79.
10. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 2009;19:12-9.
11. Jones G, Sebba A, Gu J, et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
12. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7.
13. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet* 2013;381:1541-50.
14. Burmester GR, Feist E, Kellner H, Braun J, Iking-Konert C, Rubbert-Roth A. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 2011;70:755-9.
15. Iking-Konert C, von Hinüber U, Richter C, et al. ROUTINE-a prospective, multicentre, non-interventional, observational study to evaluate the safety and effectiveness of intravenous tocilizumab for the treatment of active rheumatoid arthritis in daily practice in Germany. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:624-35.
16. Haraoui B, Jamal S, Ahluwalia V, Fung D, Manchanda T, Khraishi M. Real-World Tocilizumab Use in Patients with Rheumatoid Arthritis in Canada: 12-Month Results From an Observational, Noninterventional Study. *Rheumatol Ther* 2018;5:551-65.
17. Haraoui B, Casado G, Czirájk L, et al. Patterns of tocilizumab use, effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: core data results from a set of multinational observational studies. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:899-906.
18. Yazici A, Özdemir Işık Ö, Dalkılıç E, et al. A national, multicenter, secondary data use study evaluating efficacy and retention of first-line biologic treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in real-life setting: results from TURKBIO registry. *Sci Rep* 2022;12:21972.
19. Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R141.
20. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2148-51.
21. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2014;41:15-23.
22. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm* 2017;2017:8909834.

# Sacroiliac joint involvement in ochronotic spondylosis

## Okronotik spondilozda sakroiliak eklem tutulumu

© Zeynep Öztürk, © Sümeyye Merve Türk, © Damla Karataş, © Nilay Erdik, © Emel Gönüllü

Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Sakarya, Turkey

### Abstract

The musculoskeletal involvement can be seen in alkaptonuria, which is an autosomal recessive disease. Homogentisic acid levels elevate during the disease. The accumulation of homogentisic acid in the body tissues and the formation of pigment is termed ochronosis. We present a 51-year-old male patient with intraoperative ochronotic arthropathy of the knees and bilateral punctate brown pigmentation on the sclera. Spine movements in the lumbar and cervical movements were limited. Movements of both hips were limited and painful in all directions. On the sacroiliac joint graphy, severe narrowing, irregularity, and erosions were detected in the bilateral coxofemoral areas, especially on the right, which might suggest grade 3 sacroiliitis. When the patient's urine was mixed with sodium hydroxide, the urine became alkaline and its color turned black.

**Keywords:** Ochronosis, sacroiliac joint, ankylosing spondylitis

### Öz

Otozomal resesif bir hastalık olan alkaptonüride kas-iskelet sistemi tutulumu görülebilir. Hastalıkta homogentisik asit düzeyi yükselmiştir. Homogentisik asitin bağ dokularında birikmesi ve pigment oluşumuna okronozis denir. Bu yazıda, dizlerinde intraoperatif okronotik artropatisi saptanan ve sklerasında bilateral punktat kahverengi pigmentasyonu olan 51 yaşında bir erkek hastayı sunuyoruz. Hastanın lomber ve servikal bölgelerde omurga hareketleri sınırlıydı. Her iki kalça hareketleri kısıtlı ve her yöne ağrılıydı. Sakroiliak eklem grafisinde özellikle sağda bilateral koksofemoral alanlarda şiddetli daralma, düzensizlik ve erozyonlar saptandı ve bu da grade 3 sakroiliiti düşündürülebilirdi. Hastanın idrarına sodyum hidroksit çözümü eklenip alkali hale getirildiğinde idrarın rengi siyaha döndü.

**Anahtar Kelimeler:** Okronozis, sakroiliak eklem, ankilozan spondilit

### Introduction

Homogentisic acid (HGA) oxidase enzyme deficiency is seen in ochronosis, which is an autosomal recessive disease. This deficiency causes HGA accumulation in the connective tissue.<sup>[1,2]</sup> Brown-black pigment deposition is seen in connective tissues, especially in the cartilage, and less commonly in the skin and sclera.<sup>[3]</sup> Musculoskeletal involvement, including axial (intervertebral discs of the lumbar spine) and peripheral joint involvement, is one of the important causes of morbidity. Treatment is usually conservative. Ascorbic acid and dietary restrictions of foods containing phenylalanine and tyrosine are used in the treatment.<sup>[4,5]</sup> Here we present a case of ochronotic spondylosis with sacroiliac joint involvement.

### Case Report

A 51-year-old male presented with mechanical right hip pain. The patient complained of non-inflammatory low back pain for 15 years, however, he did not benefit from the physical therapy and rehabilitation program for degenerative disc disease. As his complaints increased, he was referred to us with a pre-diagnosis of axial spondyloarthritis.

He had a 10-minute morning stiffness accompanied by degenerative waist, knee, shoulder and hip pain. She had no history of weakness, fever, or weight loss. Blackening was noticed in his diaper by his mother when he was a baby. While both knee joints were operated for osteoarthritis, black pigment accumulation was observed in the joints and cartilages (Figure 1). On examination, bilateral punctate brown pigmentation was observed on the sclera (Figure 2)

### Correspondence / İletişim:

Sümeyye Merve Türk MD, Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology, Sakarya, Turkey

Phone: +90 264 888 40 00 E-mail: sumeyyeyagcan@yahoo.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0662-4837

Received / Geliş Tarihi: 18.04.2022 Accepted / Kabul Tarihi: 30.12.2022

**Cite this article as / Atıf:** Öztürk Z, Türk SM, Karataş D, Erdik N, Gönüllü E. Sacroiliac joint involvement in ochronotic spondylosis.

Ulus Romatol Derg 2023;15(1):30-32

©Copyright 2023 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



and limited spine movements in the lumbar and cervical regions. The femoral nerve stretching test and the Laseque test was negative. Movements of both hips were limited and painful in all directions.

Laboratory examinations revealed slightly acidic urine (pH=6), normal C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate, and a negative Human Leukocyte Antigen B27 test. Sodium hydroxide was mixed in the patient's urine. The color of the urine turned black (Figure 3). Radiographically, anteroposterior and lateral lumbar radiographs showed decreased lumbar lordosis, decreased intervertebral space, and intervertebral disk calcifications (Figure 4). There were rough syndesmophytes, osteophytic

degenerative changes on the anterior vertebrae, and marginal subchondral sclerosis on cervical vertebra radiographs (Figure 5). On the sacroiliac joint graphy, severe narrowing, irregularity, and erosions were detected in the bilateral coxofemoral areas, especially on the right, which might suggest grade 3 sacroiliitis (Figure 6).

On magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints, hyperintense lesions were observed in Cor STIR series on both the sacral and iliac surfaces, which may be compatible with sacroiliitis (Figure 7). Ochronotic arthropathy and



**Figure 1.** Pigment accumulation in the cartilage



**Figure 2.** Pigmentation in the scleras



**Figure 3.** Black urine



**Figure 4.** Lumbar vertebrae radiography



**Figure 5.** Cervical vertebra radiography

ochronotic axial spondyloarthropathy were diagnosed with secondary osteoarthritis, ochronotic hyperpigmentation in the sclera, dark urine, and observation of ochronotic pigment accumulation in knee joint surgery.

## Discussion

Ochronosis is an autosomal recessive metabolic disease.<sup>[6]</sup> Because of the deficiency of HGA oxidase enzyme, HGA accumulates in various body tissues. Increased HGA accumulates in the conjunctiva, sclera and in the peripheral joints, disc spaces and ear cartilage. A dark brown or dark yellow occurs due to the deposition of HGA in the tissues.<sup>[7]</sup> Alkaptonuria is a genetic disease that is present at birth. Over time, ochronotic pigments accumulate in these organs. The symptoms appear in the fourth decade.<sup>[8]</sup> In ochronosis, the thoracolumbar vertebrae are frequently affected, and it may have significant degenerative involvement and may be disabling.<sup>[9]</sup>

## Conclusion

Ochronotic arthropathy is frequently overlooked. Diseases such as hyperparathyroidism, ankylosing spondylitis,

amyloidosis, hemochromatosis, degenerative joint diseases are included in the differential diagnosis of ochronosis.<sup>[10]</sup> This case is an example of ochronosis, one of the easily missed and extremely rare mimics of ankylosing spondylitis.

## Ethics

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

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

## Authorship Contributions

Concept: Z.Ö., S.M.T., E.G., Design: Z.Ö., S.M.T., Data Collection or Processing: Z.Ö., S.M.T., D.K., N.E., E.G., Analysis or Interpretation: Z.Ö., S.M.T., D.K., N.E., E.G., Literature Search: Z.Ö., S.M.T., E.G., Writing: Z.Ö., S.M.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. La Du BN, Zannoni VG, Laster L, Seegmiller JE. The nature of the defect in tyrosine metabolism in alcaptonuria. *J Biol Chem* 1958;230:251-60.
2. Gil JA, Wawrzynski J, Waryasz GR. Orthopedic Manifestations of Ochronosis: Pathophysiology, Presentation, Diagnosis, and Management. *Am J Med* 2016;129:536.e1-6.
3. O'Brien WM, La Du BN, Bunim JJ. Biochemical, pathologic and clinical aspects of alcaptonuria, ochronosis and ochronotic arthropathy: Review of world literature (1584-1962). *Am J Med* 1963;34:813-38.
4. Ahmed S, Shah Z, Ali N. Chronic low backache and stiffness may not be due ankylosing spondylitis. *J Pak Med Assoc* 2010;60:681-3.
5. Gowda N, Kumar MJ, Kumar AK. Black hip: a rare case treated by total hip replacement. *Ann Saudi Med* 2013;33:368-71.
6. Gupta A, Gupta RK. Ochronosis- A Case Report. *J evid based med healthc* 2019;6:1703-4.
7. Keller JM, Macaulay W, Nercessian OA, Jaffe IA. New developments in ochronosis: review of the literature. *Rheumatol Int* 2005;25:81-5.
8. Borman P, Bodur H, Ciliz D. Ochronotic arthropathy. *Rheumatol Int* 2002;21:205-9.
9. Ventura-Ríos L, Hernández-Díaz C, Gutiérrez-Pérez L, et al. Ochronotic arthropathy as a paradigm of metabolically induced degenerative joint disease. A case-based review. *Clin Rheumatol* 2016;35:1389-95.
10. Balaban B, Taskaynatan M, Yasar E, Tan K, Kalyon T. Ochronotic spondyloarthropathy: spinal involvement resembling ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2006;25:598-601.



Figure 6. Sacroiliac joint radiography, 361x360 mm (72x72 DPI)

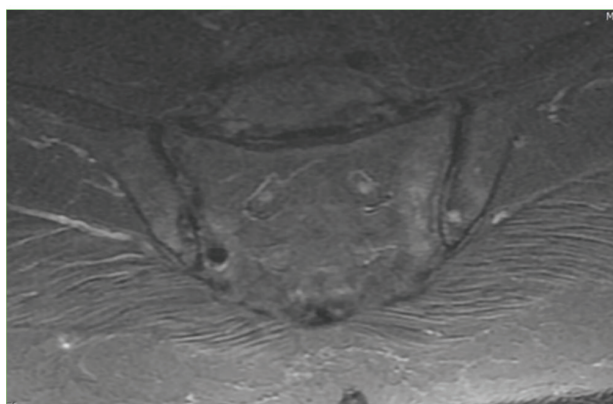


Figure 7. Magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints

# Kitap tanıtımı; ankilozan spondilitten aksiyal spondiloartrite uzanan yolculuk

Book review; the journey from ankylosing spondylitis to axial spondyloarthritis

✉ Fatoş Önen

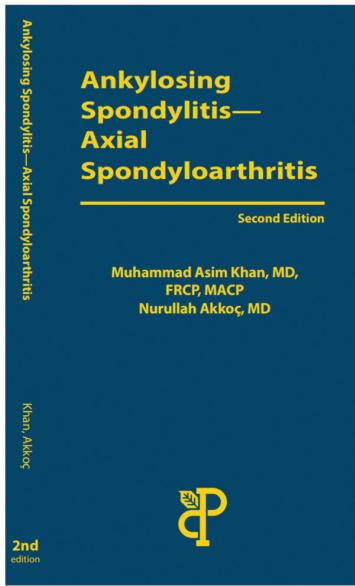
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Kitap Tanıtımı: Prof. Muhammad Asim Khan (MD, FRCP, MACP) ve Prof. Dr. Nurullah Akkoç (yazarlar), Ankilozan Spondilit/Aksiyal Spondiloartrit (ISBN: 978-1-943236-30-5), ikinci basım, West Islip, NY, USA: Professional Communications, Inc. (PCI), 2021. 436 sayfa. USD39.95. www.pcibooks.com (Şekil 1).

Toplam 22 bölümden oluşan “Ankilozan Spondilit/Aksiyal Spondiloartrit” adlı bu kitapta konuyla ilgili son derece ayrıntılı ve güncel bilgiler yer almaktadır (Şekil 2). Muhammad Asim Khan tarafından yazılan ve 2016’da yayınlanan “Ankilozan Spondilit” adlı ilk kitaptan

sonra ikinci kez basıldığında kitabın adının ve içeriğinin güncellendiğini ve Prof. Dr. Akkoç’un ortak yazar olarak yer aldığını görüyoruz. Her iki yazar da yıllarını ankilozan spondilite adanmış, bu konuda çok sayıda yayına ayrıca sayısı giderek artan kitaba imzalarını atmış değerli akademisyenlerdir. Muhammad Asim Khan ülkemizde de sık olarak bulunmuş ve bu konuda çeşitli konferanslar vermiştir. Kendisinin de ileri düzeyde ankilozan spondiliti olmasına rağmen Prof. Khan, dünyanın çeşitli bölgelerinde yapılan bilimsel toplantılara katılmayı sürdürmektedir; uzun süre çalışmış olduğu Cleveland, Ohio’daki Case Western Reserve Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından kendisine tıpta Emeritus Profesör ünvanı verilmiştir. Prof. Dr. Nurullah Akkoç Dokuz Eylül Üniversitesi İmmünoloji/Romatoloji Bilim Dalı’nın kurucusudur. Halen Manisa Celal Bayar Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı’nda görev yapmakta ve Bilim Dalı Başkanlığını yürütmektedir. Ülkemizde ankilozan spondilit dendiğinde akla ilk gelen araştırmacılar arasında yer alır; yolları Prof. Khan ile kesiştikten sonra spondiloartritler konusunda birlikte ürettikleri derleme, kitap ve kitap bölümleri bulunmaktadır.

Bu kitapta, çok eskiden beri bildiğimiz ankilozan spondilit ve daha yeni bir tanım olan non-radyografik aksiyal spondiloartritle ilgili olarak patogenezi, epidemiyoloji, klinik bulgular ve tanı/erken tanı, görüntülemenin ve HLA-B27’nin tanıdaki yeri, hastalıkta izlem ve izlem ölçütleri, konvansiyonel ilaçlar, biyolojikler ve JAK inhibitörleri ile tedavi ve hastalığın sosyoekonomik yükü ve prognoz konuları çok kapsamlı bir şekilde ama aynı derecede derli toplu olarak



Şekil 1. Ankilozan Spondilit/Aksiyal Spondiloartrit; ön kapak (ikinci basım)

## İletişim / Correspondence:

Prof. Dr. Fatoş Önen, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye  
Tel.: +90 533 448 35 39 E-posta: atos.onen@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6341-2622

Geliş Tarihi / Received: 18.02.2023 Kabul Tarihi / Accepted: 03.03.2023

Atıf / Cite this article as: Önen F Book review; the journey from ankylosing spondylitis to axial spondyloarthritis. Ulus Romatol Derg 2023;15(1):33-34

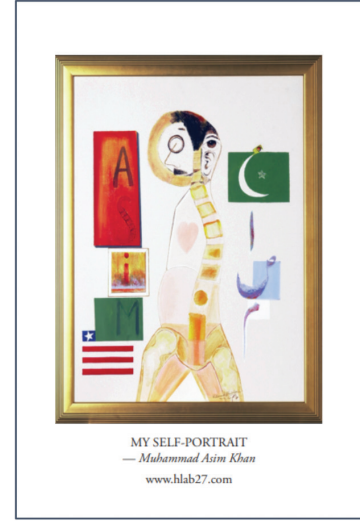
©Telif Hakkı 2023 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2023 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



TABLE OF CONTENTS	
Introductory Overview	1
Classification Criteria	2
Prevalence	3
Etiology	4
Ankylosing Spondylitis: Axial Spondyloarthritis and Non-Radiographic axSpA	5
Musculoskeletal Manifestations	6
Extra-articular Manifestations	7
Physical Findings	8
Laboratory Findings	9
Imaging	10
Early Diagnosis	11
Assessment and Monitoring	12
Treatment Recommendations/Guidelines	13
Conventional (Nonbiologic) Therapy	14
TNF Inhibitor Therapy	15
Biologics Targeting IL-17	16
Janus Kinase (JAK) Inhibitors	17
Socioeconomic Impact and Prognosis	18
Impact of COVID-19 Pandemic on the Care of Patients With axSpA	19
Illustrative Case Series	20
Organizations	21
Abbreviations/Acronyms	22

**Şekil 2.** Ankilozan Spondilit/Aksiyal Spondiloartrit; içerik tablosu okuyucuya sunulmuş. Kitabın ilk bölümü (Giriş), ankilozan spondilit/aksiyal spondiloartriti, öne çıkan tüm yönlerini vurgulayarak güncellenmiş bir şekilde özetliyor. İkinci ve beşinci bölümler kitabın en ilgi çekici bölümleri... İkinci bölümde ankilozan spondilit sınıflandırması ile başlayan, ardından tüm spondiloartritleri sınıflandırmayı hedefleyen kriterler ve son olarak da radyografik aksiyal spondiloartrit ve non-radyografik aksiyal spondiloartrit kavramlarının yer aldığı ASAS sınıflandırma kriterlerini içeren tarihsel süreç anlatılmış. Bu arada sınıflandırma kriterlerinin hasta başında tanı amacıyla kullanılmasının getirebileceği sorunlar tartışılmış. Beşinci bölüm bu bölümün tamamlayıcısı şeklinde başlıyor. Son kriterlerin ve non-radyografik aksiyal spondiloartrit tanısının ankilozan spondilitin erken tanınmasını sağlayabileceğini ama non-radyografik aksiyal spondiloartritli hastaların süreç içerisinde ancak bir kısmının ankilozan spondilite dönüştüğünü, birçok ortak özellikleri olmasına rağmen farklı yönleri de olan bu iki durumun klinikte iyi değerlendirilmesinin gerektiği vurgulanarak devam ediyor. Pandemi döneminde yazılmış olması, aksiyal spondiloartrit ile COVID-19 ve aşılması arasındaki ilişkinin ve bu konudaki verilerin sunulduğu 19. bölümü kitaba kazandırmış. Yirminci bölümde, kitabın sonuna yaklaşırken



**Şekil 3.** Muhammad Asim Khan'ın kendi portresi, 1987

üç hastayla birlikte Prof. Khan'ın ankilozan spondilitle geçen yaşam öykülerini buluyoruz. Okuyucuların hem tıbbi açıdan hem de sosyal yönden hastalarının yaşadıklarını daha net olarak anlayabileceği ve erken tanı ve tedavinin önemini tekrar hatırlayabileceği sanatsal özellikleri olan bir bölüm.

Romatoloji uzmanları ve uzmanlık öğrencileri başta olmak üzere iç hastalıkları ve fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanları ve uzmanlık öğrencileri için yararlı olacağını düşündüğüm bu kitapta, tıp fakültesi öğrencileri, hatta hemşireler ve sağlık çalışanları da ayrı ayrı kendilerini ilgilendiren çeşitli bölümleri bulabilir. Kitabı okurken deneyimli yazarların süzgecinden geçmiş güncel literatür bilgileriyle donanmış olduğunu, bölümlerin rahatça anlaşılabilir bir dille yazıldığını, eve götürülecek net ve yalın mesajların bulunduğunu görüyorsunuz. Bölümlerde yer alan çok sayıda iyi tasarlanmış tablo ve şekil, içeriğin daha kolay anlaşılmasını sağlamakla kalmıyor, görsel olarak da son derece etkileyici. Muhammad Asim Khan'ın kendi portresinin yer aldığı şekil (Şekil 3), tıp ve sanatın birbirini tamamladığının kanıtı olarak ortaya çıkıyor ve kitabın görselliğine katkıda bulunuyor.

Prof. Dr. Fatoş Önen

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

**Anahtar Kelimeler:** Kitap tanıtımı, ankilozan spondilit, aksiyal spondiloartrit

**Keywords:** Book review, ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis

## 2022 ve 2023 yılından HABERLER



### “XVI. Romatoloji Uzmanlık Öğrencileri ve Uzmanları İçin Eğitim Kursu & VIII. Romatolojide Yaklaşımlar ve Profesörler ile Yuvarlak Masa Toplantıları”

- 13-16 Ocak 2022 tarihleri arasında Dr. Umut Kalyoncu, Dr. Timuçin Kaşifoğlu ve Dr. Cemal Bes başkanlığında, Antalya’da düzenlenen kursa 66 konuşmacı ve 200 katılımcı katkıda bulundu.
- Bu yıl ise mevcut kurula Dr. Gülen Hatemi ve Dr. Fatma Alibaz katılmış olup, 12-15 Ocak 2023 tarihleri arasında Antalya’da düzenlenen kursa 48 konuşmacı ve 185 katılımcı katkıda bulunmuştur.





**TURKISH SOCIETY FOR RHEUMATOLOGY** **RHEUMATOLOGY ASSOCIATION OF GEORGIA**

# BLACK SEA RHEUMATOLOGY

**2022**

**May 12-15, 2022**  
Batumi, GEORGIA

[www.blacksea-rheumatology.org](http://www.blacksea-rheumatology.org)  
#blacksearheumatology

The poster features a blue background with a large blue arrow pointing right. The text is in white and blue. At the bottom, there is a small image of two people standing on a beach.



**30<sup>th</sup> year** **TÜRKİYE ROMATOLOJİ DERNEĞİ** **Societatea Română de Reumatologie**

# BLACK SEA RHEUMATOLOGY

**2023**

**May 18-21, 2023**  
Cluj, ROMANIA

**#blacksearheumatology**  
[www.blacksea-rheumatology.org](http://www.blacksea-rheumatology.org)

The poster features a yellow arrow pointing right. The text is in blue and red. At the bottom, there is a small image of a cityscape with a church spire.

Karadeniz'e sahili olan ülkelerdeki romatologlar arasında bilimsel işbirliği kurmayı amaçlayan Black Sea Rheumatology toplantılarının ilki 12-15 Mayıs 2022 tarihlerinde Gürcistan Romatoloji Derneği ve Türkiye Romatoloji Derneği işbirliğinde Prof. Maia Tsutkiridze ve Prof. Vedat Hamuryudan'ın ortak başkanlığında düzenlenmişti.

Bu toplantı dizilerinin ikincisi 18-21 Mayıs 2023 tarihlerinde Türkiye Romatoloji Derneği ve Romanya Romatoloji Derneği işbirliği ile Prof. Vedat Hamuryudan ve Prof. Simona Rednic'in ortak başkanlığında Romanya'nın Cluj kentinde düzenlenecektir.

Son yıllarda yan dal uzmanlık öğrencilerimizin ve genç uzmanlarımızın sayısı giderek artmakla kalmıyor Romatoloji alanında da baş döndürücü bir hızla yenilikler ortaya çıkmaktadır. Romatoloji'ye yeni başlayan ve her geçen gün sayıları artan yan dal uzmanlık öğrencilerimizin eğitimini destekleyici nitelikte bir içeriğe sahip olan TRD Yaz Okulu'nun ilki 30 Haziran - 3 Temmuz 2022 tarihleri arasında 49 konuşmacı ve 80 katılımcı ile Çanakkale'de gerçekleşti. Bu toplantının düzenleme kurulunda Dr. Fatoş Önen, Dr. Servet Akar, Dr. Timuçin Kaşifoğlu, Dr. Gökhan Keser ve Dr. İsmail Sarı bulunmaktaydı. Bu yıl aynı düzenleme kurulu tarafından ikincisi düzenlenecek olan TRD Yaz Okulu 15-18 Haziran 2023 tarihleri arasında Trabzon'da gerçekleşecektir.



Türkiye Romatoloji Derneği'nin 2004 yılından bu yana her 2 yılda bir verdiği Hulusi Behçet Ödülü'ne 2022 yılında Yunanistan'dan Prof. **Petros P. Sfikakis** ve Türkiye'den Prof. **Ahmet Gül** layık görüldü. Ödül çeki ve plaketer 6-8 Temmuz 2022 tarihleri arasında Yunanistan-Atina'da düzenlenen 19. Uluslararası Behçet Konferansı'nda Türkiye Romatoloji Derneği kurucu üyesi Prof. Dr. Vedat Hamuryudan tarafından kendilerine verilmiştir.



“22. Ulusal Romatoloji Kongresi” 26-30 Ekim 2022 tarihleri arasında Dr. Yasemin Kabasakal başkanlığında 651 katılımcı ve 4’ü yabancı olmak üzere toplam 163 konuşmacı ile Antalya’da düzenlenmiştir. Kongrede sunulan bildiriler Ulusal Romatoloji Dergisinde yayınlanmıştır.

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

“23. Ulusal Romatoloji Kongresi” bu yıl Dr. A. İhsan Ertenli başkanlığında 11-15 Ekim 2023 tarihleri arasında Antalya’da düzenlenecektir.



22. Ulusal Romatoloji Kongresi'nde 311 bildiri arasından aşağıda isimleri sıralanan alışmalar TRD Bildiri dln almaya hak kazandı.

## BİRİNCİLİK ÖDÜLÜ

### **Sklerodermada Peptid Pd29 ve Upadacitinib (Abt-494)'in fibrozise olan etkilerinin incelenmesi**

Ayşe Koçak, Slen Sarioęlu, Gl Akdoğan, Zahide Cavdar, Cemre Ural, Aysan Afagh, Merih Birlik

## İKİNCİLİK ÖDÜLÜ

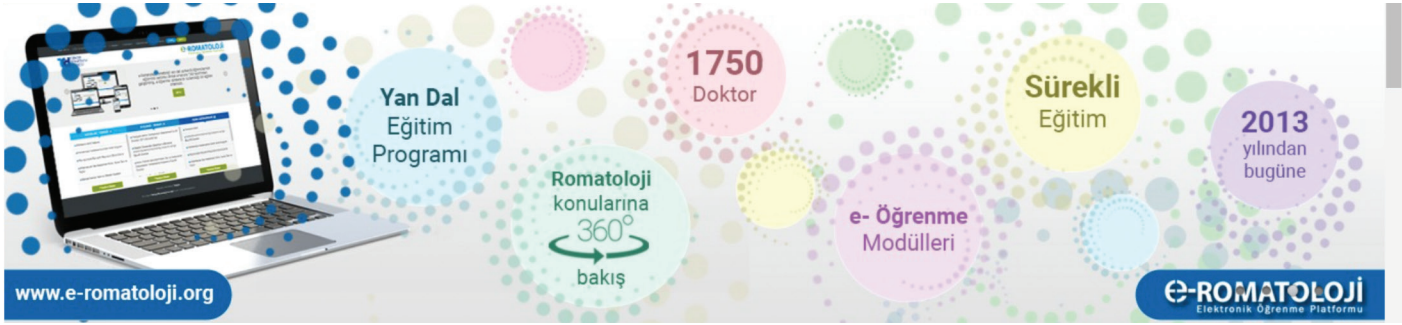
### **Lupus nefritinde serum ve idrarda oznr CD163'n ve böbrek biyopsilerinde CD163 doku ekspresyonunun hastalık aktivitesiyle iliřkisi**

Erdem Grel, Suzan ınar, zge Hürdoęan, Yasemin zlk, Işın Kılıçaslan, Sibel Varelci, şafak Mirioęlu, Yasemin Yalnkaya, Ahmet Gül, Lale cal, Murat İnanç, Bahar Artım Esen

## CNCLK ÖDÜLÜ

### **Sitokin Salınım Testi Kullanılarak Periferik T-Yardımcı Hücre Profiline Göre Biyolojik Tedavi Karar Algoritması: Pilot alışma**

Gizem Ayan, Sibel Gökřen, Emre Bilgin, Ertuğrul ağrı Bölek, Güneř Esendağlı, Umut Kalyoncu



### E-Romatoloji Eğitim Sitesi Komisyonu

Dr. Gözde Yıldırım Çetin

Dr. Dilek Solmaz

Dr. Neslihan Yılmaz

Dr. İsmail Sarı

Dr. Gökhan Sargın

E-Romatoloji eğitim sitesindeki modüller komisyonun destekleri ile güncellenmiştir.



**TÜRKİYE ROMATOLOJİ DERNEĞİ**  
**GENÇ ROMATOLOGLAR**

2022 yılında TRD çatısı altında Genç Romatologlar Grubu kuruldu.

#### **KURUCU EKİP**

- Dr. Emre Bilgin
- Dr. Mert Öztaş
- Dr. Gizem Ayan
- Dr. Ertuğrul Çağrı Bölek
- Dr. Ufuk İlgen

#### **AMACI:**

- Türkiye çapında halihazırda uzmanlık eğitimi alan veya uzmanlık eğitimini yeni tamamlamış romatologlardan oluşan bir ağ oluşturulması
- Üyelerin temel araştırma bilgi ve becerilerinin artırılması
- Uluslararası topluluklarla ilişkiler kurulması, üyelerin yurtdışındaki merkezlerde eğitim alma ve bu merkezlerle ortak proje yürütmelerine aracılık edilmesi
- Üyelerin akademik hayatlarının ilk dönemlerinde karşılaştıkları zorlukların daha güçlü ifade edilebilmesi ve çözümünü konusunda desteklenmesi



Derneğimizin üyesi ve Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Kemal Üreten, 1 Eylül 2021 tarihinde emekli oldu.



Derneğimizin kurucu üyesi ve İ.Ü.C.-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Vedat Hamuryudan, 08.08.2023 tarihinde emekli oldu.

*Hocalarımıza bundan sonraki yaşamında sağlık ve mutluluk diliyoruz.*







## GÜNCEL HABERLER

TRD Genel Kurul Toplantısı 17 Mart 2023 tarihinde İstanbul'da **73 katılımcı** ile yapılmıştır.

Tüzüğüme göre Yönetim Kurulu ve Denetleme Kurulu üyeleri seçimleri yapılmıştır.

Türkiye Romatoloji Platformu başkanlığı 2024 Mart ayına kadar Dr. Fatoş Önen tarafından yürütülecektir.

### 2023-2025 dönemi

#### TRD Yönetim Kurulu üyeleri

Dr. Sedat Kiraz (Yönetim Kurulu Başkanı)

Dr. A. İhsan Ertenli (Başkan Yardımcısı)

Dr. Umut Kalyoncu (Genel Sekreter)

Dr. Abdulsamet Erden (Sayman)

Dr. Göksal Keskin (Üye)

Dr. Ahmet Omma (Üye)

Dr. Ayten Yazıcı (Üye)

#### TRD Denetleme Kurulu üyeleri

Dr. İzzet Fresko

Dr. Bahar Artım Esen

Dr. Şükran Erten





**2021-2023 dönemi TRD Yönetim Kurulu ve Denetim Kurulu üyelerine derneğimize sağladıkları değerli katkılarından dolayı teşekkür ederiz.**

**Yönetim Kurulu**

Dr. Fatoş Önen (Yönetim Kurulu 1. Dönem Başkanı)

Dr. Yasemin Kabasakal (Yönetim Kurulu 2. Dönem Başkanı)

Dr. Servet Akar (Genel Sekreter)

Dr. A. Merih Birlik (Sayman)

Dr. Taşkın Şentürk (Üye)

Dr. Gökhan Keser (Üye)

Dr. Timuçin Kaşifoğlu (Üye)

**Denetim Kurulu**

Dr. İzzet Fresko (Başkan)

Dr. Sedat Kiraz (Üye)

Dr. Ayten Yazıcı (Üye)

2021-2023 yılları arasında profesörlük, doçentlik unvanı alan ve doktor öğretim üyesi kadrosuna atanan üyelerimizi tebrik eder, akademik yaşamlarında başarılar dileriz.



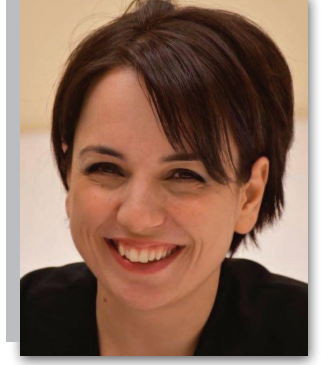
Prof. Dr. Emine Duygu  
Ersözülü  
S.B. Adana Numune  
E.A.H.



Prof. Dr. Hüseyin  
Ediz Dalkılıç  
Uludağ Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Fatma  
Alibaz  
Marmara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



Prof. Dr. Nilüfer  
Alpay Kanitez  
Koç Üniversitesi Tıp  
Fakültesi



Prof. Dr. N.Şule Yaşar  
Bilge  
Eskişehir Osmangazi  
Üniversitesi



Prof. Dr. Dilek Solmaz  
İzmir Katip Çelebi  
Üniversitesi Tıp  
Fakültesi



Prof. Dr. Ali Taylan  
S.B.Ü. Tepecik  
E.A.H.



Prof. Dr. Orhan  
Küçükşahin  
Ankara Yıldırım  
Beyazıt Üniversitesi



Doç. Dr. Gerçek Can  
Dokuz Eylül  
Üniversitesi Tıp  
Fakültesi



Doç. Dr. Ahmet  
Karataş  
Fırat Üniversitesi Tıp  
Fakültesi



Doç. Dr. Nuh Ataş  
Adıyaman E.A.H.



Doç. Dr. Samet  
Karahan  
Özel Batman Medical  
Point Hastanesi



Doç. Dr. Abdulsamet  
Erden  
S.B. Ankara Bilkent  
Şehir Hastanesi



Doç. Dr. Berkan  
Armağan  
S.B. Ankara Bilkent  
Şehir Hastanesi



Doç. Dr. Kevser Gök  
S.B. Ankara Bilkent  
Şehir Hastanesi



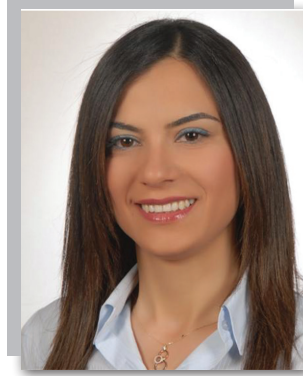
Doç. Dr. Belkıs  
Nihan Coşkun  
Uludağ Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



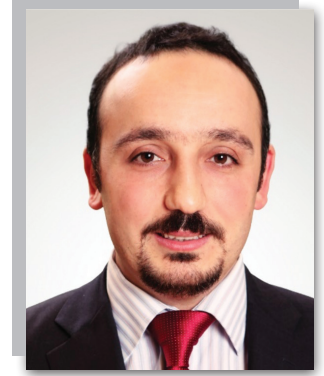
Doç. Dr. Lütfi Akyol  
Diyarbakır Gazi  
Yaşargil E.A.H.



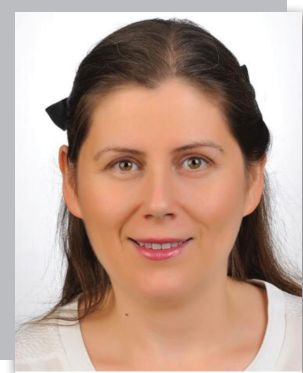
Doç. Dr. Koray Ayar  
S.B.Ü., Bursa Yüksek  
İhtisas E.A.H.



Doç. Dr. Sevinç Can  
Sandıkçı  
Ankara Etlik Şehir  
Hastanesi



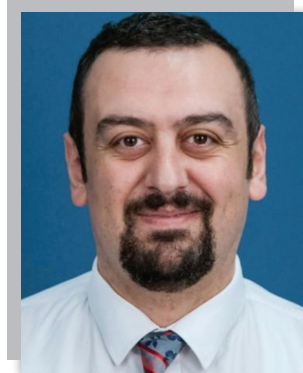
Doç. Dr. Mehmet Ali  
Balcı  
SBÜ İstanbul Fizik  
Tedavi Rehabilitasyon  
E.A.H.



Doç. Dr. Özlem  
Pehlivan  
Ümraniye E.A.H.



Doç. Dr. Hasan Satış  
Abdurrahman Yurtaslan  
Onkoloji Hastanesi



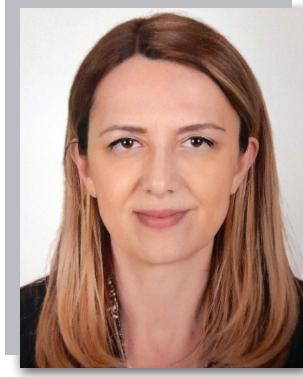
Doç. Dr. Hakan  
Babaoğlu  
Ankara Bilkent Şehir  
Hastanesi



Doç. Dr. Murat  
Torgutalp  
Charité -  
Universitätsmedizin  
Berlin



Doç. Dr. Orhan Zengin  
Gaziantep Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



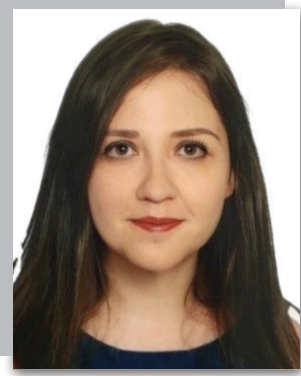
Doç. Dr. Özgül  
Soysal Gündüz  
Celal Bayar  
Üniversitesi Tıp  
Fakültesi



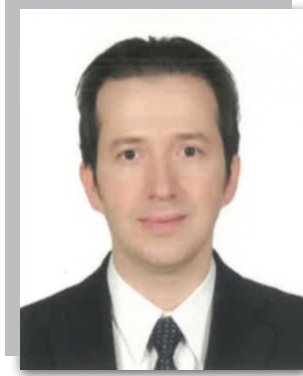
Doç. Dr. Gezmiş  
Kimyon  
Hatay Mustafa Kemal  
Üniversitesi Tıp  
Fakültesi



Doç. Dr. Dilek  
Tezcan  
Ankara Gülhane  
Eğitim Araştırma  
Hastanesi



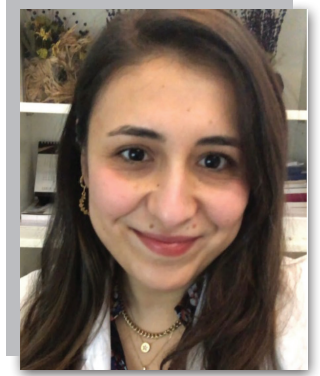
Doç. Dr. Seda Çolak  
Ankara Gülhane Eğitim  
Araştırma Hastanesi



Doç. Dr. Emre Tekgöz  
Ankara Gülhane Eğitim  
Araştırma Hastanesi



Doç. Dr. Melih  
Pamukçu  
Ankara Etlik Şehir  
Hastanesi



Dr. Öğretim üyesi  
Sinem Burcu Kocaer  
İzmir Ekonomi  
Üniversitesi Medical  
Point Hastanesi



Dr. Öğretim üyesi  
Müge Aydın Tufan  
Başkent Üniversitesi  
Tıp Fakültesi



Dr. Öğretim üyesi  
Sertaç Ketenci  
Ondokuz Mayıs  
Üniversitesi Tıp  
Fakültesi



Dr. Öğretim üyesi  
Reyhan Köse  
Çobanoğlu  
Aydın Adnan  
Menderes Üniversitesi



Dr. Öğretim Üyesi  
Emine Uslu Yurteri  
Ankara Üniversitesi  
Tıp Fakültesi

Geçmiş Olsun!

TÜRKİYEM

**KAHRAMANMARAŞ, KİLİS,  
DİYARBAKIR, ADANA,  
OSMANİYE, GAZİANTEP,  
ŞANLIURFA, ADIYAMAN,  
MALATYA VE HATAY**

Depremde hayatını kaybeden  
vatandaşlarımıza rahmet,  
yaralılarına acil şifalar diliyoruz.

**Td** TÜRKİYE  
ROMATOLOJİ  
DERNEĞİ