

ESPAAS

Nisan 2023 Sayı: 10

Romatolojide kısa bir okuma arası

- Romatolojide Ateş
- Lenfadenopati
- Romatolojide Ödem Yaklaşımı
- Peteşi, Purpura ve Ekimoz
- Romatolojide Ani Görme Kaybı

Prof. Dr. Ayten Yazıcı

- Romatolojide Preoperatif Hazırlık
- Romatolojik Hastalıklarda Ürtiker ve Ürtikeryal Lezyonlar
- Romatolojide Oral Aft ve Diğer Aftöz Ülser Nedenleri
- Daktilit
- Plazmaferez

Prof. Dr. Adem Küçük

- Romatolojide Kuru Göz
- Eritema Nodosum
- Pyoderma Gangrenosum
- Latent Tüberküloz
- Latent Tüberküloz Tedavisi

Prof. Dr. Bünyamin Kısacık

- Deri Ülserleri
- Kutanöz Lupus
- Plevral Efüzyon
- Perikardit
- Serozit

Prof. Dr. Emel Gönüllü

- Livedo Retikularis
- Raynaud Fenomeni
- İdiyopatik Granulomatoz Mastit Optik Nörit
- Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES)

Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca



ROMATOLOJİYE KÜÇÜK BİR ESPAS

Novartis, romatoloji alanındaki yeniliklere ve bilgi kaynaklarına öncülük etmeye devam ediyor. Üç romatoloji hekimiyle ve zaman zaman misafir yazarlarıyla birlikte romatoloji alanındaki yeni gelişmeler ve romatolojik hastalıklardaki önemli anahtar noktalar ESPAS dergisiyle gündeme getiriliyor. ESPAS üç ayda bir yeni sayısıyla masanızdaki yerini alıyor. ESPAS ile bir ara verin, romatolojinin bugününe ve geleceğine birlikte bakalım.

Editör: Prof. Dr. Bünyamin Kısacık

Yayına hazırlayan: FCBHEALTH REAKTÖR

Yayın tarihi: Nisan 2023

Bu derginin her türlü yayın hakları saklıdır. Telif hakları yasası uyarınca içerik kısmen veya tamamen basılamaz, kopyalanamaz veya başka teknikte çoğaltılamaz.

Dergideki bilgilerin uygulanması hastanın tedavisini üstlenen hekimin mesleki sorumluluğuna bırakılmıştır.

Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller, tablolar, vb.) yazarlara aittir.

Dergide T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından kullanım için onaylanmamış veya izin verilmemiş endikasyon verileri bulunabilir. Bu bilgi, ruhsatlı ürün bilgilerinde bulunmayan herhangi bir endikasyon, dozaj veya diğer iddiaların tanıtılmasını veya önerilmesini amaçlamamaktadır.

Herhangi bir ürünü reçete etmeden önce, her zaman onaylı Kısa Ürün Bilgisine (KÜB) bakınız.

Novartis, bireysel hasta tedavi önerileri yapamaz. Tedavi kararı, ilgili fayda ve risklerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra durum bazında tedavi eden doktor tarafından verilmek zorundadır.

İÇİNDEKİLER

- 4 Romatolojide Ateş
- 8 Lenfadenopati
- 12 Romatolojide Ödem Yaklaşımı
Prof. Dr. Ayten Yazıcı
- 16 Romatolojide Preoperatif Hazırlık
Prof. Dr. Adem Küçük
- 20 Romatolojide Kuru Göz
Prof. Dr. Bünyamin Kısacık
- 24 Peteşi, Purpura ve Ekimoz
Prof. Dr. Ayten Yazıcı
- 28 Deri Ülserleri
Prof. Dr. Emel Gönüllü
- 32 Eritema Nodosum
- 36 Pyoderma Gangrenosum
Prof. Dr. Bünyamin Kısacık
- 40 Livedo Retikülaris
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca
- 44 Romatolojik Hastalıklarda Ürtiker ve Ürtikeryal Lezyonlar
Prof. Dr. Adem Küçük
- 46 Kutanöz Lupus
Prof. Dr. Emel Gönüllü
- 50 Raynaud Fenomeni
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca
- 54 Romatolojide Oral Aft ve Diğer Aftöz Ülser Nedenleri
Prof. Dr. Adem Küçük
- 58 İdiyopatik Granulomatoz Mastit
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca
- 64 Daktilit
Prof. Dr. Adem Küçük
- 68 Plevral Efüzyon
- 70 Perikardit
- 72 Serozit
Prof. Dr. Emel Gönüllü
- 74 Optik Nörit
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca
- 78 Romatolojide Ani Görme Kaybı
Prof. Dr. Ayten Yazıcı
- 82 Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES)
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca
- 86 Latent Tüberküloz
- 90 Latent Tüberküloz Tedavisi
Prof. Dr. Bünyamin Kısacık
- 92 Plazmaferez
Prof. Dr. Adem Küçük



Prof. Dr.
Bünyamin Kısacık

Editörden

Herkese Merhabalar

ESPAS 10 sayısı ile birlikte 4 sayı romatolojinin etrafındaki konuları da içine alan bir alanı yazmaya başlıyoruz. Bu serinin ilk sayısını sizlere sunmaktan mutluluk duyuyoruz. Bu 4 sayıyı tamamladıktan sonra “Pratik Romatoloji” adında bir kitaba dönüştüreceğiz. Adından da anlaşılacağı gibi tamamen günlük pratiğimize yönelik konular ve anlatımlar olacak. Biz hazırlarken büyük keyif aldık, umarız ki sizler de okumaktan keyif alacaksınız diyerek sizleri Pratik Romatoloji kitabının ilk 25 konu başlığı yani ESPAS 10 ile baş başa bırakıyoruz.

İyi okumalar...

Prof. Dr. **Ayten Yazıcı**

Romatolojide Ateş

Ateş Yapan Hastalıklar, Tanısal Yaklaşım

Ateş pek çok hastalığa eşlik eden bir bulgudur. Vücut ısısının artışının en önemli nedeni artmış sitokinlerdir. Bu nedenle sitokin artışına neden olan pek çok hastalıkta tabloya ateş de eşlik etmektedir. Ateş en sık enfeksiyöz hastalıkların seyrinde görülse de malignitelerin yanı sıra sistemik romatolojik hastalıklarda da karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1).

Ateş romatolojik hastalıkların başlangıç bulgusu olabileceği gibi takip sırasındaki alevlenmelerde yani aktif hastalık dönemlerinde de görülebilmektedir. Ancak bu durumda eşlik eden bir enfeksiyon varlığının dışlanması gerektiği de unutulmamalıdır.

Romatolojik hastalıklarda ateş farklı şekillerde prezente olabilir. Otoinflamatuvar hastalıklarda ataklar tarzında günler süren ateş görülürken Erişkin Still hastalığında gün içerisinde genellikle

iki kez pik yapan uzun süreli ateş saptanır. Ateşin yanı sıra romatolojik hastalıklarda mevcut hastalığa özgü bulgular da tabloya eşlik etmektedir. Mesela Ailevi Akdeniz Ateşinde (AAA) genelde 1-3 gün süren ateşle birlikte, ataklar tarzında karın ağrısı, göğüs ağrısı, artrit ve erizipel tarzı eritem gözlenirken TNF reseptör ilişkili periyodik sendromda (TRAPS) uzun süreli ateş ataklarına ürtikeryal döküntü eşlik etmektedir. Benzer şekilde Erişkin Still hastalığında artrit ve ateşle birlikte görülen somon rengi döküntü, sistemik lupus eritematoz'da (SLE) malar raş, diskoid raş, oral ülser, serozit gibi tanıya yön verebilecek bulgular da görülebilmektedir. Vaskülitlerde ise ateş

ile birlikte kilo kaybı, hemoptizi, kanlı burun akıntısı, akciğer ve böbrek bulguları gibi vaskülit açısından uyarıcı olabilecek bulgular da tabloya eşlik edebilir.

Klinik bulguların yanı sıra laboratuvar ve görüntüleme bulguları ayırıcı tanı açısından yol gösterici olacaktır. Mesela antinükleer antikor (ANA), dsDNA, kompleman düşüklüğü ve proteinüri varlığı SLE'yi desteklerken antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) varlığında böbrek ve akciğer tutulumunun gösterilmesi küçük damar vaskülit için tanı koydurucu olacaktır. Aort ve dallarında daralma veya tıkanıklık saptanması halinde ise büyük damar vaskülitleri akla gelmelidir.

Tablo 1. Ateş Nedenleri

Enfeksiyöz Nedenler	
<i>Viral</i>	<i>Parvovirus, EBV, CMV, İnfluenza, HIV...</i>
<i>Bakteriyel</i>	<i>Brucella, Mikoplazma, Tularemi, Riketsiya, Tifo, Leptospira, Lyme hastalığı, Lejyonella...</i>
<i>Fungal</i>	<i>Kandida, Histoplazma, Aspergillus, Pneumosisis...</i>
<i>Paraziter</i>	<i>Malarya, Leishmania ...</i>
Maligniteler	
<i>Hematolojik</i>	<i>Lenfoma, Lösemi, Miyelodisplastik sendrom, Multipl miyelom</i>
<i>Solid tümörler</i>	<i>Renal hücreli kanser, Hepatoselüler kanser, Pankreas kanseri...</i>
Romatolojik Hastalıklar	
<i>Otoinflamatuvar</i>	<i>AAA, Hiperimmünglobülin D sendromu, TRAPS ...</i>
<i>Sistemik</i>	<i>SLE, Erişkin Still hastalığı, Vaskülitler, İnflamatuar miyopatiler, Polimiyaljiya romatika</i>
İlaçlar	
	<i>Antibiyotikler, Barbitüratlar, Antitiroidler, Antihipertansifler ...</i>
Diğer	
	<i>Sarkoidoz, Sweet sendromu, Kikuchi hastalığı, İnflamatuar barsak hastalığı, Endokrinopatiler</i>

EBV: Epstein bar virüsü; CMV: Sitomegalovirüs; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü; AAA: Ailevi Akdeniz ateşi; TRAPS: TNF reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom; SLE: Sistemik lupus eritematoz

Ateş ayırıcı tanısı için ipuçları şöyle sıralanabilir:

1. Ateşin paterni ve süresi ayırıcı tanı açısından ipuçları verebilir. Mesela ataklar tarzında olan ateş otoinflamatuar hastalıklar için uyarıcı olurken ateşin süresi AAA veya TRAPS ayırımında yararlı olabilir.
2. Altta yatan hastalığa bağlı olarak ateşe eşlik eden diğer bulgular romatolojik hastalığın tanısında yararlı olabilir.
3. Romatolojik hastalık varlığında araya giren enfeksiyöz nedenlerin de ateş ayırıcı tanısında akılda tutulması ve araştırılması gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Mulders-Manders CM, et al. Rheumatologic diseases as the cause of fever of unknown origin. Best Pract Res Clin Rheumatol 2016;30:789-801.
2. Galloway J, Cope AP. The ying and yang of fever in rheumatic disease. Clin Med (Lond). 2015 Jun; 15(3): 288-91.
3. Cheikh M, et al. Fever and Rheumatology. In: Skills in rheumatology. Singapore, Springer 2021. Chapter 11. p:241-61.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Ateş pek çok romatolojik hastalığın başlangıç bulgusu olabileceği gibi hastalık seyrinde alevlenmeler esnasında da görülebilir.
2. Ayırıcı tanı açısından eşlik eden bulgular yol gösterici olacaktır.
3. Ataklar tarzında olan ateş durumunda otoinflamatuar hastalıklar ön plana çıkarken, uzun süreli ateşlerde Erişkin Still hastalığı, vaskülitler, bağ doku hastalıkları akla gelmelidir.
4. Romatolojik hastalık varlığında araya giren enfeksiyöz nedenlerin de ateş ayırıcı tanısında akılda tutulması ve araştırılması gerektiği unutulmamalıdır.

Prof. Dr. **Ayten Yazıcı**

Lenfadenopati

Romatolojide Lenfadenopati Yapan Hastalıklar, Tanısal Yaklaşım ve Biyopsi Zamanı

Lenf bezleri genellikle 1 cm'nin altındadır. Bunun üzerinde olması durumunda lenfadenopatiden (LAP) bahsedilir. LAP çok sık karşılaşılan bir durum olup lokalize olabileceği gibi (servikal, aksiller, supraklaviküler gibi) jeneralize yani yaygın da olabilir. Lokalize olanlar en sık lokal enfeksiyonlardan kaynaklansa da jeneralize olanlar enfeksiyonların yanı sıra sistemik hastalıklar, hematolojik maligniteler gibi pek çok hastalıkta karşımıza çıkmaktadır. LAP'ın boyutu, yeri, sayısı, fikse olup olmaması, ağrılı olup olmaması da ayırıcı tanı açısından önemlidir. Enfeksiyöz LAP'lar genellikle ağrılı olup ağrısız fikse LAP'ta maligniteler ön planda akla gelmelidir (Tablo 1).

SLE hastalarının yaklaşık yarısında hastalığın başlangıcında veya alevlenme dönemlerinde periferik veya bölgesel LAP görülebilir. En sık servikal ve aksiller lenf nodları tutulur ve LAP boyutu 3-4 cm'ye kadar ulaşabilmektedir. Genellikle biyopside reaktif foliküler hiperplazi saptanmaktadır. Büyük boyutlu LAP saptandığında enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalıklar gibi diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması gerekmektedir.

Tablo 1. Lenfadenopati Nedenleri

Enfeksiyöz Nedenler	
<i>Viral</i>	<i>EBV, CMV, HSV, HIV, HBV, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak</i>
<i>Bakteriyel</i>	<i>Streptokokal farenjit, Brucella, Tularemi, Kedi tırnağı hastalığı, Riketsiya, Tifo, Leptospira, Lyme hastalığı, Sifiliz, Mikoplazma</i>
<i>Fungal</i>	<i>Histoplazma, Coccidioidomycosis, Cryptococcosis</i>
<i>Paraziter</i>	<i>Toksoplazma, Leishmania</i>
Maligniteler	
<i>Hematolojik</i>	<i>Lenfoma, Lösemi, Lenfoproliferatif hastalıklar, Multipl miyelom</i>
<i>Diğer</i>	<i>Skuamöz hücreli kanser, metastatik cilt kanseri, solit tümörler (meme, akciğer, prostat, renal hücreli kanser gibi)</i>
Romatolojik Hastalıklar	
<i>Sistem</i>	<i>SLE, Erişkin Still hastalığı, Vaskülitler (Kawasaki), Sistemik JİA, Romatoid artrit, İnflamatuar miyopatiler, IgG4 hastalığı</i>
<i>Otoinflamatuar</i>	<i>HİDS, PFAPA</i>
İlaçlar	
	<i>Allopürinol, Atenolol, Kaptopril, Karbamazepin, Sefalosporinler, Penisilin, Sulfanamid, Fenitoin, Kinidin, Hidralazin, İmatinib</i>
Diğer	
	<i>Sarkoidoz, Amiloidoz, Kikuchi hastalığı, Castleman hastalığı, MAS, Endokrinolojik hastalıklar (Addison hastalığı)</i>

EBV: Ebstein bar virüsü; CMV: Sitomegalovirüs; HSV: Herpes simpleks virüsü, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü; HBV: Hepatit B virüsü; SLE: Sistemik lupus eritematoz; JİA: Jüvenil idiyopatik artrit; HİDS: Hiper IgD sendromu; PFAPA: Aftöz stomatit, farenjit ve adenitli periyodik ateş; MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

LAP'a yol açan bir diğer hastalık IgG4 hastalığı olup hem lokal hem de jeneralize LAP yapabilir. Retroperitoneal fibrozis, pankreatit, tiroidit gibi pek çok bulguya neden olan IgG4 hastalığında tek başına LAP tanı koydurucu olmayabilir. IgG4 hastalığı için tanısıl olan biyopsideki storiform fibrozisin LAP'ta saptanmayabileceği akılda tutulmalıdır.

Ağız kuruluğu ve göz kuruluğu bulgularıyla seyreden Sjögren hastalarında da LAP görülebilmektedir. Ayrıca

lenfoma sıklığı yüksek olan bu hastalarda splenomegali, büyük parotis varlığı ve kompleman düşüklüğünün yanı sıra LAP varlığı da lenfoma için öngördürücü faktörlerdendir. Ateş, döküntü, artrit bulguları ile prezente olan erişkin Still hastalığında da splenomegali ile birlikte LAP beklenen bulgulardan biridir. Granulomatoz hastalıklardan biri olan sarkoidozda ise bilateral hiler LAP hastalık için tipiktir. Çocukluk çağında görülen Kawasaki hastalığı nadir bir hastalık olup servikal LAP ile birlikte konjunktivit,

mukozit, döküntü ve koroner arter anevrizması ile karşımıza çıkmaktadır.

Ayırıcı tanı için tüm hastalıklarda olduğu gibi iyi bir öykü ve fizik muayene yol gösterici olacaktır. Fizik muayene sırasında periferik lenf bezleri de rutin muayenenin bir parçası olup unutulmamalıdır. LAP saptanan hastalarda hemogramla birlikte akciğer grafisinin yanı sıra enfeksiyöz nedenlere yönelik serolojik tetkikler istenmelidir. Yüzeyel LAP'larda yüzeyel USG ile diğer lenf bezlerinin değerlendirilmesi için tomografik incelemeler boyut ve yaygınlık için yardımcı olacaktır. USG'de lenf bezinin hilusunun seçilememesi ve büyük LAP'lar şüpheli kabul edilmelidir. Şüpheli durumlarda, özellikle lenfoma gibi malignitelerde ince iğne biyopsisinin tanısal değeri düşük olabilir. O nedenle eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Ayrıca ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi sistemik bulguları olan hastalarda, hızlı büyüyen, fikse, ağrısız LAP saptanması halinde LAP biyopsisi mutlaka yapılmalıdır.

Lenfadenopati ayırıcı tanısı için ipuçları şöyle sıralanabilir.

1. LAP'ın boyutu, yeri, sayısı, lokalize olup olmaması, fikse olup olmaması, ağrılı olup olmaması ayırıcı tanı açısından önemlidir.
2. Sistemik bulguların eşlik etmesi, hızlı büyüyen, fikse, ağrısız LAP saptanması halinde ayırıcı tanı için biyopsi planlanmalıdır.
3. Romatolojik patolojilerde özellikle SLE, erişkin Still ve IgG4 hastalığında sıklıkla LAP saptanır.

Kaynaklar

1. Janoudi N, AlDabbagh A. The Blood in Rheumatology. Almoallim H, Cheikh M, editors. Skills in rheumatology. Singapore, Springer 2021;p.291-308.
2. Chen LY, et al. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. Haematologica 2019 Mar;104(3):444-455.
3. De Vita S, Saviana Gandolfo S. Predicting lymphoma development in patients with Sjögren's syndrome. Expert Rev Clin Immunol 2019 Sep;15(9):929-938.
4. Habermann TM, Steensma DP. Lymphadenopathy. Mayo Clin Proc 2000 Jul;75(7):723-32.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Romatolojik hastalıklarda LAP sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.
2. LAP varlığında enfeksiyon ve malignite gibi diğer nedenlerin dışlanması gerekmektedir.
3. Sistemik bulguların eşlik etmesi, hızlı büyüyen, fikse, ağrısız LAP saptanması halinde ayırıcı tanı için biyopsi planlanmalıdır.
4. SLE, Erişkin Still hastalığı, IgG4 hastalığı ve sarkoidoz romatoloji pratiğinde öne çıkan nedenlerdir.
5. Sjögren sendromunda LAP varlığında lenfoma açısından dikkatli olmak gerekir.

Prof. Dr. **Ayten Yazıcı**

Romatolojide Ödem Yaklaşımı

İnterstisyel alanda sıvı hacminin artması olarak tanımlanan ödem sık karşılaşılan bir durumdur. Venöz ve lenfatik drenaj bozuklukları gibi çeşitli lokal faktörlere bağlı olarak gelişebileceği gibi hipoalbüminemi, kalp yetmezliği, nefrotik sendrom, siroz gibi çeşitli klinik tabloların seyrinde de ödem gelişebilir. Ödemin yaygınlığı, simetrik olup olmaması, gode bırakıp bırakmaması, birlikte üçüncü boşluklarda sıvı olup olmaması ayırıcı tanı için önemlidir. Nedene bağlı olarak ödem lokal veya genel olabilir. Gode bırakmayan bir ödemde ilk etapta akla lenfödem veya miksödem gelmelidir (Tablo 1). En sık venöz yetmezlik ve konjestif kalp yetersizliği bilateral alt ekstremitte ödemine yol açar.

Romatoloji pratiğinde en sık tek taraflı alt ekstremitte ödemine neden olan olaylar derin ven trombozu (DVT) ve DVT atakları sonrası ortaya çıkan venöz yetmezliktir. Değişik tipte damarları tutan bir vaskülit olan Behçet hastalığında (BH) damar tutulumu olarak en sık DVT görülür. Buna bağlı olarak da alt ekstremitte tek veya çift taraflı ödemler görülebilir. Yine trombozlarla seyreden antifosfolipid antikor sendromunda (AFAS)' da DVT sık görülen bir bulgu olup bu hastalarda da lokal ödem saptanabilir. AFAS primer olabileceği gibi sistemik lupus eritematoz (SLE) gibi başka bir hastalığa da eşlik edebilir. DVT bulgularının Backer kisti rüptürü veya alt ekstremitte gelişebilecek bir selülit ile karışabileceği unutulmamalıdır.

Yine lokal ödeme neden olabilecek bir başka romatolojik patoloji de dermatomiyozittir. Dermatomiyozit için tipik olan heliotrop raşa periorbital ödem eşlik eder. Vaskülitlerde (küçük damar vaskülitleri gibi) ise böbrek tutulumuna bağlı periorbital ödem görülebilir. Ayrıca IgG4 hastalığında da orbital inflamasyona bağlı ödematöz görünüm ortaya çıkabilir. Sistemik sklerozun erken dönemlerinde ellerde gode bırakmayan ödem saptanabilir. Tekrarlayıcı seronegatif simetrik sinovitin eşlik ettiği pitting ödem sendromunda da (RS3PE) ellerde, daha az sıklıkla da ayaklarda sinovit ile birlikte belirgin bir ödem gözlenir. Tüm bu romatolojik patolojilerde ödem ile birlikte hastalıkla ilişkili başka semptomların da sorgulanması tanıya yardımcı olacaktır. Mesela

dermatomiyozitte Gottron papülleri, miyopati saptanırken sistemik sklerozda Raynaud fenomeni, pitting ülserler saptanabilir.

Lokal ödemlerin dışında romatolojik hastalıklarda sistemik tutulumlara bağlı olarak da ödem gelişebilir. Mesela SLE’de böbrek (membranöz glomeulonefrit gibi) veya kalp tutulumuna bağlı ödem görülebileceği gibi protein kaybettiren enteropati sonucu hipoalbuminemiye bağlı da yaygın ödem görülebilir.

Ödem yakınmasıyla başvuran romatolojik hastalarda ödem kardiyak, hepatik veya böbrek tutulumundan kaynaklanabileceği gibi kullanılan ilaçlarla da ilişkili olabilir. Bu nedenle detaylı öykü alırken ilaçların da dikkatle sorgulanması önemlidir.

Tablo 1. Lenfadenopati Nedenleri

Sistemik Nedenler	
	Kalp yetersizliği, Nefrotik sendrom, Karaciğer sirozu
Romatolojik Hastalıklar	
	SLE, AFAS, Vaskülitler (BH), Sistemik skleroz, RS3PE, İnflamatuvar miyopatiler, IgG4 hastalığı
İlaçlar	
	Kalsiyum kanal blokerleri, Glitazonlar, Tamoksifen, Androjenler, Östrojenler, NSAİİ, Steroidler, Gabapentin, Pregabalin, Sisplatin
Endokrinolojik Nedenler	
	Primer aldestronizm, Cushing sendromu, Hipotiroidi, Uygunsuz ADH salımı
Maligniteler	
	Pelvik tümörler, Lenfoma
Diğer	
	Premenstrüel dönem, Gebelik, Venöz yetmezlik, Preeklamps, Refleks sempatik distrofi, İdiyopatik

SLE: Sistemik lupus eritematoz; AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu; BH: Behçet hastalığı; RS3PE: Tekrarlayıcı seronegatif simetrik sinovitin eşlik ettiği pitting ödem; NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar; ADH: Antidiüretik hormon

Altta yatan hastalıkla ilgili öykü ve fizik muayenede tanıya götürebilecek bulguların varlığı romatolojik hastalığın tanısını kolaylaştıracaktır. Sorgulama sırasında ödeme eşlik edebilecek nefes darlığı, karında şişlik gibi semptomların sorgulanması da ayırıcı tanı açısından çok önemlidir. Sorgulama sonrası karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlili, albümin gibi ödemi aydınatabilecek laboratuvar tetkiklerinin yanı sıra romatolojik hastalığın tanısı için serolojik testlerin istenmesi tanı için yararlıdır. Ayrıca akciğer grafisi (plevral effüzyon, akciğer ödemi varlığı açısından), ekokardiyografi, batin ve alt ekstremitte doppler ultrasonografisi ödemi olan hastada istenmesi önerilen tetkiklerdir.

Ödem ayırıcı tanısı için ipuçları şöyle sıralanabilir.

1. Ödemin yaygınlığı, simetrik olup olmaması, gode bırakıp bırakmaması, ödemin yanı sıra üçüncü boşluklarda sıvı olup olmaması ayırıcı tanı için önemlidir.
2. Romatolojik hastalıklarda böbrek, karaciğer, kalp tutulumuna bağlı olarak ödem görülebileceği gibi damar tıkanıklığına bağlı ödem de görülebilir.
3. Behçet hastalığı ve AFAS sendromunda trombozlara bağlı ödem görülürken SLE ve vaskülitlerde böbrek, kalp ve hepatik tutulumlar ödeme neden olabilmektedir.

Kaynaklar

1. Ely JW, et al. Approach to leg edema of unclear etiology. J Am Board Fam Med 2006;19(2):148-60.
2. Almoallim H, et al. Diagnostic Approach to Proximal Myopathy. Almoallim H, Cheikh M, editors. Skills in rheumatology. Singapore, Springer 2021;p.191-207.
3. Alobaidi S, et al. Renal System and Rheumatology. Skills in rheumatology. Singapore, Springer 2021;p.309-28.
4. Ali RA, et al. Cardiovascular diseases and Rheumatology. Almoallim H, Cheikh M, editors. Skills in rheumatology. Singapore, Springer 2021;p.353-81.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Ödem sık karşılaşılan bir bulgu olup interstisyel alanda sıvı hacminin artması olarak tanımlanmaktadır.
2. Öykü ve fizik muayenenin yanı sıra ilaç kullanımı da ödemin nedenini saptamak açısından önemlidir.
3. Behçet hastalığı ve AFAS sendromunda daha çok trombozlara bağlı ödem görülürken SLE ve vaskülitlerde böbrek, kalp ve hepatik tutulumlar sıklıkla ödeme neden olabilmektedir.

Prof. Dr. **Adem Küçük**

Romatolojide Preoperatif Hazırlık

Günümüzde romatizmal hastalıkların patogenezinin daha iyi anlaşılması ve hedefe yönelik tedavilerin uygulanmasıyla hastalığa ve kullanılan tedavilere bağlı gelişen komplikasyonlara yönelik cerrahi işlemler giderek azalmaktadır. Diğer taraftan erken teşhis ve tedavinin de cerrahi gereksinimi azalttığı bilinmektedir. İşlem öncesi yaşa ve cinsiyete bağlı risk faktörleri, komorbiditeler, kardiyovasküler (KVS) risk faktörleri (inflamasyona bağlı aterosklerotik kalp hastalığı, ritm bozukluğu vb.), pulmoner sistem tutulumu ve postural anatomik problemler (servikal spinal tutulum) gibi sorunlar varsa preoperatif değerlendirme dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Acil cerrahi girişim endikasyonu olduğunda vakit kaybetmeden operasyon uygulanmalıdır. Elektif cerrahi işlemlerde ise hastalık stabilizasyonu (remisyon) sağlandıktan sonra gerekli cerrahi müdahale yapılmalıdır. Postoperatif dönemde yara yerinin durumuna göre hastalık alevlenmesinin önüne geçilebilmesi için antiromatizmal tedaviye en kısa dönemde başlanması kritiktir.

Yara iyileşmesi üzerine hem ilaçların hem de hastalığın kendisinin olumsuz birtakım etkileri olabilir. Yara iyileşmesi aşamalarında interlökin-6 (İL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interferon gama gibi sitokinler rol oynamaktadır. Sitokinler, hücrelerin protein sentezini, göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler ve inflammatuar süreçlerin güçlü araçları olmak gibi pluripotent fonksiyonlara sahiptir. Romatizmal ilaçların immünosupresyon yapması ve hastalığın aktif olması ayrıca postoperatif enfeksiyon riskinde artışa neden olacaktır.

Genel preoperatif ilkeler tüm hastalarda olduğu gibi romatolojik hastalığı olan gruba da aynı şekilde uygulanmalıdır. Beslenme yeterli olmalı, anemi varsa düzeltilmeli, diyabet varsa kan şekeri regülasyonu sağlanmalı, preop/ postop hidrasyon iyi olmalı, aldığı-çıkardığı sıvı miktarı ölçülmeli, nefrotoksik ve hepatotoksik ajanlardan mümkün olduğunca kaçınılmalı, obezite varsa diyet programı yapılmalı, osteoporoz (ortopedik ve romatolojik hastalarda özellikle) ve cilt lezyonları (psöriyatik plaklarda yüksek bakteri kolonizasyonu, cerrahi alana yakın psöriyazis plak varlığı, başka etkenlerle enfekte cilt) varsa uygun tedaviyle cerrahiye hasta hazırlanmalıdır. Spinal tutulum sadece

ankilozan spondilit (AS) açısından değil (ciddi kifoz, servikal spinal füzyon, ligaman kalsifikasyonu), aynı zamanda romatoid artrit dahil pek çok inflammatuar hastalık için de cerrahi işlemlerde önemli bir sağlık sorunudur. RA'da servikal omurga instabilitesi, subluksasyonu şiddetli ve eroziv hastalığı olanlarda daha sık görülür. Klinik olarak daha zorlayıcı kısım ise asemptomatik olabilmesidir. Ortopedik cerrahi bekleyen 154 RA hastası üzerinde yapılan bir çalışmada %44'ünde radyografilerle servikal omurga tutulumu (subluksasyon veya önceki cerrahi füzyon) tespit edilmiştir. Preoperatif dönemde dikkat edilmesi gereken bir diğer hasta grubu ise sistemik lupus eritematoz (SLE) hastalarıdır. Aktif lupus hastalarında postoperatif dönemde venöz tromboemboli (VTE) riski artar. Yine lupus antikoagulan ve/veya antifosfolipid antikor pozitif grupta VTE olasılığı yüksektir. Dolayısıyla bu hasta gruplarında (antifosfolipid antikor sendromu dahil) kanama riskini artırmadan kısa süre antikoagulan tedavi vermek uygun olabilir.

Antiromatizmal ilaçların preop dönemde kullanımına ilişkin bilgi Tablo 1'de verildi. Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlara (csDMARD) göre tümör nekroz faktörü inhibitörlerinin (TNFi) enfeksiyon riski daha yüksektir.

Tablo 1. Antiromatizmal Tedavilerin Preoperatif Kullanımı

Preoperatif kesilmesi	
NSAİİ (en az 2-3 yarılama süresinden önce bırakılmalı)	
İbuprofen, diklofenak, indometazin	1 gün önce kesilmesi
Seleksib, sulindak	2-3 gün önce kesilmesi
Naproksen	4 gün önce kesilmesi
Meloksikam, piroksikam	10 gün önce kesilmesi
Aspirin	1 hafta önce kesilmesi
csDMARD	
Metotreksat	Devam edilir
Leflunomid	Devam edilir
Hidroksiklorokin	Devam edilir
Sülfasalazin	Devam edilir
Apremilast	Devam edilir
Biyolojik tedaviler ve JAKi	
Adalimumab	3. hafta
İnfliksımab	5, 7 veya 9. hafta
Etanersept	2. hafta
Sertolizumab	3. hafta veya 5. hafta
Golimumab	5. hafta
Tosilizumab	2. hafta veya 5. hafta
Abatasept	2. hafta veya 5. hafta
Ritüksımab	7 ay sonra
Secukinumab	5. hafta
Ustekinumab	13. hafta
Guselkumab	9. hafta
Ixekizumab	5. hafta
Barisitinib	4. gün
Tofasitinib	4. gün
Belimumab	5. hafta
Anakinra	2. gün
Diğer	
Mikofenolat mofetil	1 hafta sonra (şiddetli SLE'de doktor kararı ile devam edilir)
Azatioprin	1 hafta sonra (şiddetli SLE'de doktor kararı ile devam edilir)
Siklosporin	1 hafta sonra (şiddetli SLE'de doktor kararı ile devam edilir)
Takrolimus	1 hafta sonra (şiddetli SLE'de doktor kararı ile devam edilir)
Voclosporin	1 hafta sonra (şiddetli SLE'de doktor kararı ile devam edilir)

NSAİİ: Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar; st: Saat; csDMARD: Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar; JAKi: Janus kinaz inhibitörleri.

Kaynaklar

1. Burian EA, et al. Cytokines and Venous Leg Ulcer Healing-A Systematic Review. Int J Mol Sci. 2022 Jun 10;23(12):6526.
2. Neva MH, et al. High prevalence of asymptomatic cervical spine subluxation in patients with rheumatoid arthritis waiting for orthopaedic surgery. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):884-8.
3. Goodman SM, Bass AR. Perioperative medical management for patients with RA, SPA, and SLE undergoing total hip and total knee replacement: a narrative review. BMC Rheumatol. 2018 Jan 30;2:2.
4. Erik A Schnaser, et al. Perioperative Complications in Patients With Inflammatory Arthropathy Undergoing Total Hip Arthroplasty. Arthroplasty. 2016 Oct;31(10):2286-90.
5. Goodman SM, et al. Management of perioperative tumor necrosis factor alpha inhibitors in rheumatoid arthritis patients undergoing arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2016; 55(3):573-82.
6. Goodman SM, et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Arthritis Rheumatol. 2022 Jun 20.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Preoperatif dönemde romatizmal hastalıkların remisyonda olması önemlidir.
2. Operasyon öncesi ilaçların kesilmesi yarı ömür süresine göre belirlenmektedir.
3. Postoperatif dönemde yara yeri enfeksiyonu dahil komplikasyon gelişmemesi durumunda ortalama olarak 2 hafta sonra tedaviye başlanabilir.

Uzm. Dr. **Miray Faiz Turan**
Prof. Dr. **Bünyamin Kısacık**

Romatolojide Kuru Göz

Uluslararası Kuru Göz Çalışma Grubu (DEWS II) Raporu'na göre: "Kuru göz, gözyaşı filminin homeostaz kaybıyla karakterize, oküler semptomların eşlik ettiği oküler yüzeyin multifaktöryel bir hastalığıdır. Gözyaşı filmi instabilitesi ve hiperosmolaritesi, oküler yüzey inflamasyonu, hasarı ve nörosensoryel anormallikler etiyolojide rol oynamaktadır.¹ Göze ait en sık görülen tablodur. Kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir.² Gözyaşının 3 önemli fonksiyonu bulunmaktadır:

1. Kayganlaştırıcı bariyer
2. Mikrobiyal enfeksiyonlardan koruma
3. Besleyici ve antiinflamatuvar faktörlerin verilmesi

Kuru göz romatoloji pratiğinde sık olarak karşımıza çıkıyor olmakla birlikte, bazı risk faktörleri vardır. Bunlar Tablo 1'de gösterilmiştir.^{2,3}

Gözde hafiften şiddetliye kadar kronik semptomlar oluşturabilir. Kuru göz semptomları arasında kuruluk, yanma, batma, kaşıntı, kum kaçmış hissi, kırmızı göz, bulanık görme bulunmaktadır.

Kuru göz için farklı tanı yöntemleri mevcuttur. Bunlar şöyle sınıflandırılabilir:⁴

Tablo 1. Kuru göz için risk faktörleri

Yüksek düzey kanıt	Orta düzey kanıt	Düşük düzey kanıt
İleri yaş Kadın cinsiyeti Postmenopozal östrojen tedavisi Antihistaminikler Kollajen vasküler hastalıklar Korneal refraktif cerrahi Radyasyon Hematopoetik kök hücre transplantasyonu Vitamin A eksikliği Hepatit C Androjen eksikliği	İlaçlar (SSRI, trisiklik antidepresan, diüretikler, beta blokerler) Diabetes mellitus HIV/HTLV 1 enfeksiyonu Geniş insizyonlu katarakt cerrahisi Keratoplasti İzotretinoin Düşük nem Sarkoidoz Over disfonksiyonu	Sigara Antikolinergik ilaçlar (anksiyolitik, antipsikotik) Alkol Menopoz Botulinum toksini enjeksiyonu Akne Gut Oral kontraseptif Gebelik

1. Göz kapağı değerlendirilmesi

Göz kapağının yapısı, tam açılıp kapanmaması ve mikroskopta sınırlarında görülen düzensizlikler kuru göz için önemli bulgudur. Ayrıca göz kırpma oranı kuru göz için önemli bir göstergedir. Göz kırpması gözyaşının tüm göz yüzeyine dağılması ve meibomian bezlerinin sekresyonu için önemlidir. Göz kırpma oranı konuşma esnasında normalde 15.5 ± 13.7 /dakika olacak kadar değişkendir. Okurken ve bilgisayar karşısında ise 5.3 ± 4.5 kırpma /dakika olarak görülür. Bu da gözyaşının buharlaşmasına neden olur. Göz kırpma aralığının 6 saniyeden 2.6 saniyeye düşmesi ve tam olmayan göz kırpma tipik kuru göz bulgusudur.

2. Konjonktiva muayenesi

Biyomikroskop ile yapılan bu değerlendirmede konjonktival katlantılar değerlendirilir. Bu katlantılar kapaklar ve konjonktiva arasındaki

artan sürtünmenin bir sonucudur. Sensitivitesi %84.9 spesifisitesi %90'a varan önemli bir kuru göz göstergesidir.

3. Oküler yüzey değerlendirilmesi

Florescein ve lisamin yeşili boyaları kullanılarak slit lamp ile oküler yüzey değerlendirilir. Florescein hem prekorneal gözyaşı filmi hem de kornea ve konjonktivadaki epitelyal erezyonlarını boyamaktadır. Lisamin yeşili ise defektif müsin tabakası ile hasarlanmış yüzeyel hücreleri gösterir.

4. Gözyaşı filminin değerlendirilmesi

Gözyaşı filmi menisküsünün yüksekliği hiposekretuar kuru göz varlığı hakkında önemli ipuçları sağlar. Optik kohorens tomografi ile değerlendirildiğinde gözyaşı menisküsünün yüksekliği 0.5 ± 0.02 mm iken kuru gözde 0.2 ± 0.09 mm olarak saptanır. Klinik pratikte bu yüksekliğinin 0,2 mm altına düşmesi patolojik olarak kabul edilir.

Göz yaşı kırılma zamanı, göz yaşının stabilitesinin göstermektedir. Normalde göz yaşı kırılma zamanı 20 ile 30 saniye arasında değişir. 10 saniyenin altı ise patolojik kabul edilir.

Gözyaşı bezinin sekresyonunu ölçen ve romatologların klinik pratikte daha fazla bildiği Schirmer testidir. 35x5 mm boyutundaki filtre kağıdı kullanılarak yapılır. 5 mm ve altındaki değerler kesin patolojik olarak kabul edilir.

Kuru Göz Tedavisi:⁵⁻⁸

- 1. Genel önlemler:** Bu kronik tablo için hastaların eğitilmesi, tedavinin uzun süreli olacağının bilinmesi gerekir. Sigara dumanı, klima gibi durumlardan kaçınmak tedavinin temel parçasıdır.
- 2. Suni göz yaşı:** Tedavinin tüm basamağında kullanılır.
 - Gözyaşı film stabilitesini artırır.
 - Oküler yüzeydeki stresi azaltır.
 - Oküler yüzeyin optik kalitesini ve kontrast sensitivitesini artırır.
 - Yaşam kalitesini artırır.
- 3. Antiinflamatuvar tedavi:** Orta-ağır vakalarda tercih edilebilir. Genellikle lakrimal gland ve oküler yüzdeki inflamasyonda kısa süreli önerilir.
- 4. Topikal steroidler:** Orta-ağır vakalarda 2-4 haftalık periyodlar halinde kullanılması klinik bulgulara belirgin olarak iyileşme sağlayabilmektedir.
- 5. Topikal siklosporin A:** Lokal tedavinin etkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde takrolimus/pimecrolimus içeren lokal tedavilerin de dirençli vakalarda etkinliği gösterilmiştir.
- 6. Diğer ilaçlar:** Tetrasiklinler, makrolid grubu antibiyotikler, oral takrolimus

ve omega-3 yağ asitlerinin de dirençli, seçilmiş vakalarda etkinliği bildirilmiştir.

- 7. Punktum tıkacı:** Ciddi vakalarda silikon tıkaçlar ile punktumun tıkanmasının etkinliği gösterilmiştir.

Kaynaklar

1. Wolffsohn JS, et al. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. Ocul Surf. 2017;15(3):539-74.
2. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf. 2007;5(2):75-92.
3. Santaella RM, Fraunfelder FW. Ocular adverse effects associated with systemic medications: recognition and management. Drugs. 2007;67(1):75-93.
4. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(5):71-81; quiz 2.
5. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf. 2007;5(2):163-78.
6. Lee SY, Tong L. Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. Optom Vis Sci. 2012;89(11):1654-61.
7. Sall K, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology. 2000;107(4):631-9.
8. Yoo SE, Lee DC, Chang MH. The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. Korean J Ophthalmol. 2005;19(4):258-63.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Kuru göz romatolojide en sık görülen göz bulgusudur.
2. Tanı için klinik bulgular genellikle yeterlidir.
3. Pratikte Schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı anormallikleri sık görülmektedir.

Prof. Dr. **Ayten Yazıcı**

Peteşi, Purpura ve Ekimoz

Romatolojide Peteşi, Purpura Ekimoz Yapan Hastalıklar

Purpura eritrositlerin subkutan dokuya, deri içine ekstrevasyonu sonucu ortaya çıkan kırmızı-kahverengi lokalize hemoraji alanlarıdır. 1-2 mm çapındaki lezyonlara peteşi adı verilirken 1 cm ve üzerindeki ekimoz olarak adlandırılmaktadır (Resim 1). Genellikle bacaklarda, yatalak olanlarda uyluğun arkasında veya kalçalarda lezyonlar görülür. Ekimozlar daha çok travmaya bağlı ortaya çıkmaktadır. Peteşi ve purpura pıhtılaşma sistemindeki bozukluklarda görülebileceği gibi travma, enfeksiyonlar veya inflamatuvar süreçlerde de karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1). Trombositopeniye bağlı peteşi, purpuralar genellikle nonpalpable iken inflamatuvar veya iskemik nedenli olanlar palpable lezyonlardır.



Resim 1. Alt ekstremitelerde peteşial döküntüler (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji BD arşivinden)

Romatoloji pratiği açısından purpuralı hastaları değerlendirecek olursak öncelikle hastada trombositopeni varlığı irdelenmelidir. Pseudotrombositopeni dışlandıktan sonra kemik iliği supresyonu yapabilecek hastalık modifiye edici ilaç (DMARD) ve immünsupresif ilaç kullanımı sorgulanmalı; mevcut romatolojik hastalık tanısı yoksa hastadan sistemik lupus eritematoz (SLE), antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) gibi trombositopeni yapabilecek hastalıklara yönelik sorgulamalar yapılarak otoantikorlar istenmelidir. Bu hastalıklarda trombositopeni varlığından bağımsız olarak da peteşi, purpura ve vaskülitik cilt lezyonları görülebileceği unutulmamalıdır.

Ayrıca küçük damar vaskülitlerinde, özellikle antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler ve IgA vaskülitinde peteşi ve purpura klinik bulgular arasında yer almaktadır. Altta yatan romatolojik hastalığa bağlı olarak farklı klinik bulgular peteşi ve purpuraya eşlik eder. Mesela SLE’de malar raş, diskoid raş gibi diğer cilt bulgularının yanı sıra artrit, serozit, proteinüri gibi bulgular da tabloya eşlik eder. AFAS’da ise trombozlar, gebelik kayıpları, kalp kapak tutulumu, livedoid döküntü varlığı tanıya yönlendiren ek bulgular olabilir. Ateş, kilo kaybı, hemoptizi, kanlı burun akıntısı, akciğer ve böbrek bulguları da vaskülit açısından uyarıcı bulgulardır.

Tablo 1. En sık purpura, peteşi, ekimoz nedenleri

İlaçlar	Mekanizma
Allopurinol*, Hidralazin*, NSAİİ, Penisilin, Propiltiourasil*, Sülfonamid, Tetrasiklin, Fenitoin*, Fenilbutazon, Tiazid*	Vaskülit (*ANCA ile ilişkili)
Barbitüratlar, Heparin, Penisilin, Kinin, Sülfonamid, Tetrasiklin, Tiazid	Trombositopeni
Aspirin, Klopidoğrel, NSAİİ, Fenitoin	Trombosit fonksiyon bozukluğu
Steroidler, Heparin	Vasküler fragilite
Varfarin	Antikoagülan
Hematolojik Hastalıklar	
	Esansiyel trombositopeni, Megaloblastik anemi, Miyelodisplazi, Miyelofibroz, Aplastik anemi, Lösemi, Bernard-Soulier sendromu, von Willebrand hastalığı, Kriyoglobülinemi, Glanzmann trombositopenisi, İTP, TTP, HÜS
Romatolojik Hastalıklar	
	SLE, AFAS, küçük damar vaskülitleri
Enfeksiyonlar	
	Bakteriyel endokardit, meningokoksemi, Parvovirus, Rubella, CMV, Riketsiya, Fungal, Parazitler
Ehler-Danlos Sendromu	
Karaciğer Hastalıkları (siroz..)	
Son Dönem Böbrek Yetmezliği	
Skorbüt	

ANCA: Antinötrofil sitoplazmik antikor; İTP: İdiyopatik trombositopenik purpura; TTP: Trombotik trombositopenik purpura; HÜS: Hemolitik üremik sendrom; SLE: Sistemik lupus eritematoz; AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu

Peteşi, purpura tanısı için ipuçları şöyle sıralanabilir.

1. Trombositopeniye bağlı olanlar genellikle nonpalpable olup inflamatuvar nedenli olanlar palpabl lezyonlardır.
2. Hastalar, bu lezyonlara yol açabilen hastalıklar açısından dikkatle incelenmelidir.
3. Trombositlerle ilişkili hematolojik hastalıkların yanı sıra hematolojik malignitelerde de peteşi, purpura karşımıza çıkabilmektedir.
4. Romatoloji pratiğinde kullanılan ve kemik iliği süpresyonu, trombosit fonksiyon bozukluğuna yol açan ilaçlar sorgulanmalıdır.
5. Altta yatan romatolojik hastalığa bağlı olarak ek klinik bulgular değişebilmektedir. Mesela SLE'de malar raş, discoid raş, artrit gibi bulgular varken AFAS'i olan hastada gebelik kayıpları, trombozlar ön planda olabilir.

Kaynaklar

1. Charrot SC, et al. Purpura. Br J Hosp Med 2017;78(10):C147-152.
2. Hillman RS, et al. Vascular purpura. In: Hematology in Clinical Practice, Fifth Ed. The McGraw-Hill Company, 2011; pp 356-363.
3. Ramdial PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. J Clin Pathol 2009;62:493-504.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Subkutan dokuya ve deri içine eritrositlerin ekstrevasyonu sonucu ortaya çıkan cilt lezyonlarıdır.
2. İlaç ile ilişkili olabileceği gibi primer hastalığa bağlı da olabilir.
3. Romatolojik hastalıkla ilişkili olması halinde altta yatan hastalığa ait klinik ipuçları vardır.
4. SLE, AFAS, küçük damar vaskülitleri romatoloji kliniğinde öne çıkan nedenlerdir.

Prof. Dr. **Emel Gönüllü**

Deri Ülserleri

Derideki erozyon ve ülserler, derideki doku kayıplarıdır. Erozyon, yüzeysel deri dokusu kaybıdır ve sadece epidermisi içerdiği için skar bırakmaz. Deri ülserleri ise epidermisin tam kat kaybına ek olarak dermise uzanım gösterir ve skar bırakarak iyileşir. Romatolojik hastalıklar ciltte ülserasyon ve yara iyileşmesinde bozukluğa neden olabilir.

Tablo 1. Romatolojik Hastalığı olanlarda deri erozyon/ülser nedenleri^{1,2}

Venöz hastalık
Periferik Arter hastalığı
Vaskülit
Vaskülopati
Travma
Nöropati
Enfeksiyon
Anemi
Ciltteki atrofik değişiklikler
Nöropati
Mikrovasküler hastalık
Lokal faktörler
İlaçların toksik etkileri

Sistemik sklerozla ilişkili ülserlerin çoğu parmak uçlarında pitting ülser şeklinde ve interfalangeal ya da metakarpofalangeal eklemlerin dorsal yüzlerinde olmaktadır. Bacakların çeşitli bölgelerinde de eşlik eder. Ülserler ağrılı, yavaş iyileşmeye meyilli ve tedaviye kısmen dirençlidir.



Resim 1. Sistemik sklerozlu hastada parmak ucunda deri ülserleri

Lezyonlar fibrotik cilt yapısı, vaskülopati, koagülasyon anormallikleri ve dokuda kalsiyum birikimleri yüzünden olmaktadır. Kalsinozis kutisin olduğu bölgeler ülser olmaya daha yatkındır.³ Resim 1’de sistemik sklerozlu hastada parmak ucunda deri ülserleri görülmektedir.

Romatoid artritteki deri ülserasyonları sıklıkla hızlı başlar, ateş, miyalji eşlik eder, multifokal olabilir ve atipik lokalizasyon gösterebilir. Cilt ülserasyonuna neden olan başlıca hastalıklar, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu ve Behçet sendromudur.

Romatolojik hastalıklara piyoderma gangrenozum da eşlik edebilir. Piyoderma gangrenozumda, hastada eritemli bir lezyonda ağrılı steril bir nodül ve püstül öyküsü vardır. Bu lezyon sonunda rüptüre ve ülserasyona neden olur. Ülser eritematöz, viyolase renkli, kenarlarının altı oyuk, ağrılı ülserlerdir. Hemen tüm

vaskülit tipleri cilt nekrozu ile başvurabilir. Wegener granulomatozu ve klasik PAN kronik cilt ülserasyonu ile başvurabilir. Orta çaplı damar vaskülitleri ülser olabilen ağrılı nodüllere neden olurken, küçük damar vaskülitleri tipik olarak palplabl purpura ile prezente olur. Antifosfolipid antikor sendromu ağrılı ülserasyona neden olabilen livedoid vaskülopati ile ilişkilidir.² Bacaktaki ülserlerin yaklaşık %80’inde vasküler etiyoloji mevcuttur. Etiyoloji venöz, arteriyel ya da ikisinden de olabilir. Hastaların %20-30’unda ise etyolojide vaskülit, otoimmün hastalıklar ve piyoderma gangrenozum bulunmaktadır. Otoimmün hastalıklar küçük veya orta çaplı kutanöz damarların sekonder vaskülit ile bacak ülserasyonuna neden olmaktadır. Bacak ülserasyonu ile ilgili bilinen en iyi hastalıklardan biri romatoid artritir. RA tanısından sonra ilk 5 yılda kümülatif insidans %4.8 ve 25 yıl sonra %26.2’ye çıkmaktadır. RA’da bacak ülserleri yaş, RF pozitifliği, romatoid nodül varlığı ve venöz tromboembolizm varlığıyla artmaktadır. SLE’de bacak ülserleri nadir görülmekle birlikte, iyi tarif edilmiştir. ANCA ile ilişkili vaskülitlerin her üç tipinde de (GPA, MPA, EGPA) vaskülitik bacak ülserleri gözlenebilir. Hepatit C, tip 2 kriyoglobülinemiye neden olarak küçük-orta damar vaskülit ve ülserasyona neden olabilir. Hepatit B ile ilişkili PAN izole kutanöz vaskülitte neden olabilir. Pannikülit inflamasyon, indürasyon ve subkutan adipoz dokunun ülserasyonu ile ilişkilidir.³

SLE’de vaskülit, noninflamatuvar tromboz, venöz yetersizlik, lupus profundus, liken planus overlap, ilaç ile ilişkili SLE ülserasyonla ilişkilidir. Ülserlerin çoğu malleolar, supramalleolar veya pretibial alandadır.

Romatolojik hastalıklarda deri ülserlerinin tanısında ipuçları

1. Tanı ve ayırıcı tanıda anamnez ve fizik muayene çok önemlidir.
2. Tüm sistemik bağ dokusu hastalıklarında, granulomatoz hastalıklarda ve vaskülitlerde multifaktöriyel nedenlerle, deride erozyon ve ülserler gözlenebilir.

Kaynaklar

1. Chia HY, Tang MBY. Chronic leg ulcers in adult patients with rheumatological diseases - a 7-year retrospective review. Int Wound J. 2014;11: 601-604.
2. Patel GK, et al. Uncommon causes of ulceration. BMJ. 2006;332: 594-596.
3. Shanmugam VK, et al. Vasculitic and autoimmune wounds. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017;5: 280-292.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Romatolojik hastalıkların seyrinde deride erozyon ve ülserler görülebilir.
2. Cilt ülserasyonuna neden olan başlıca hastalıklar: Romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz, dermatomiyozit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu ve Behçet hastalığıdır.

Dr. **Onuralp Tekin**
Prof. Dr. **Bünyamin Kısacık**

Eritema Nodosum

Eritema nodosum (EN) en sık görülen inflamatuvar nodüler lezyondur. EN asıl olarak inflamatuvar septal pannikülitir. Diğer pannikülit tipleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Romatoloji kliniğinde sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanınması ayırıcı tanı ve tanının bir an önce konulması açısından büyük önem taşımaktadır.

Tablo 1. Pannikülit Tipler

1. İnflamatuvar kaynaklı
2. Enfeksiyöz
3. Travma
4. Kristal birikimi
5. Enzimatik destrüksiyon
6. Maligniteler

Eritema nodosum, genellikle alt ekstremiteyi tekli ama sıklıkla çok sayıda tutmaktadır. Bu lezyon ciltten kabarık, kırmızımsı, parlak, çok hassas subkutan lezyonlardır (Resim 1).



Resim 1. Alt ekstremitelerde çok sayıda eritema nodosum lezyonları

Eritema Nodosum tanısı için ipuçları şöyle sıralanabilir:

1. Akut gelişen lezyonlardır.
2. Ağrılı, ciltten kabarık, üzerinde ısı artışı vardır.
3. Sıklıkla bilateral, yeni ve eski lezyonlar bir arada olabilir.
4. Kendiliğinde iyileşmektedir.
5. Alttaki etiyolojiye göre akut faz yüksekliği eşlik edebilmektedir.
6. Alttaki etiyolojiye göre artrit, oral aft gibi başka bulgular bulunabilir.

Primer ve sekonder olarak iki alt grupta değerlendirilir. Genel olarak çalışmalarda primer yani idiyopatik vakalar daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Sekonder EN için birçok etiyolojik neden sayılabilir. Bizim yaptığımız bir çalışmada, romatoloji pratiğinde topladığımız EN vakalarını dermatoloji ve enfeksiyon hastalıklarına ait etiyolojilerle karşılaştırdık. Bu çalışmanın sonuçlarıyla da hem primer-sekonder ayırımını hem de sekonder nedenleri özetleyeceğiz. Primer ve sekonder kaynaklı EN farkları Tablo 2’de özetlenmiştir. Primer-sekonder EN ayırımında 3 önemli ipucu bulunmaktadır. Bunlar yaş (gençlerde daha çok sekonder EN), sedimentasyon ve C-reaktif protein yüksekliğidir (sekonder EN olanlarda akut fazlar anlamlı olarak daha yüksek).

EN sekonder nedenlerine gelince, gerçekten farklı kliniklerde farklı etiyolojiler söz konusudur. Tablo 3’te hem romatoloji pratiğinde hem de diğer kliniklerde saptanan sekonder nedenler verilmiştir. Romatoloji pratiği adına konuşacak olursak Behçet hastalığı ve sarkoidoz öne çıkan etiyolojilerdir. Ancak tabloda da görüleceği üzere farklı bir ülkedeki romatoloji kliniğindeki EN nedenleri farklılık göstermektedir.

Tablo 2. Primer-Sekonder Eritema Nodosum Ayırımı

	İdiyopatik EN n=37 (%34.6)	Sekonder EN n=70 (%65.4)	p
Yaş (yıl)	42.9±9.2	36.1±10.1	0.001
Cinsiyet (E/K)	12/25	25/45	0.365
Lökosit	8.306±2.660	8.941±2.362	0.258
Sedimentasyon (mm/saat)	32.8±10.9	56.6±28.9	0.001
C-reaktif protein (mg/l)	5.3±12.5	12.5±16.9	0.019

Tablo 3. Sekonder Eritema Nodosum Nedenleri

	Primer-sekonder (%)	Etiyoloji	%
Romatoloji Kliniği (Türkiye)	34.6/65.4	Behçet Hastalığı Sarkoidoz Streptokok infeksiyon Gebelik Sjögren sendromu Temporal arterit	37.4 15.9 8.4 1.9 0.95 0.95
Romatoloji Kliniği (Brezilya)	36.8/63.2	Enfeksiyonlar Sarkoidoz İlaçlar Diğer durumlar	34 19.8 2.8 6.6
Dermatoloji Kliniği	55/45	Streptokok infeksiyonlar Sarkoidoz Çeşitli infeksiyonlar İnflamatuvar bağırsak hastalığı Tüberküloz	28 10.8 3.9 1.5 0.8
Enfeksiyon Kliniği	53/47	Poststreptokok infeksiyon Primer tüberküloz Sarkoidoz Behçet hastalığı İlaçlar İnflamatuvar bağırsak hastalığı	11 10 10 6 5 3

Kaynaklar

1. Kısacık B, et al. Multiclinical experiences in erythema nodosum: rheumatology clinics versus dermatology and infection diseases clinics. Rheumatol Int. 2013 Feb;33(2):315-8.
2. García-Porrúa C, et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in a defined population. Arthritis Rheum. 2000 Mar;43(3):584-92.
3. Mert A, et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. Clin Exp Rheumatol. 2007 Jul-Aug;25(4):563-70.
4. Tay YK. Erythema nodosum in Singapore. Clin Exp Dermatol. 2000 Jul;25(5):377-80.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Eritema nodosum ağrılı kızamık subkutan lezyondur.
2. Primer-sekonder ayırımı için önemli ipuçları vardır.
3. Sekonder nedenlerde Behçet hastalığı ve sarkoidoz romatoloji kliniğinde öne çıkan nedenlerdir.

Dr. **Onuralp Tekin**
Prof. Dr. **Bünyamin Kısacık**

Pyoderma Gangrenosum

Pyoderma gangrenozum (PG) steril, inflamatuvar bir dermatozudur. En önemli karakteristiği rekürren mukopürülan ya da hemorajik kutanöz ülserasyonlardır. Tek başına olabileceği gibi inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatolojik hastalıklar ya da malignitelere eşlik edebilir. 4 farklı majör klinik tipi tanımlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Pyoderma Gangrenozum Klinik Tipleri¹

Klinik Tipler	Tipik Bulgular
Ülseratif PG	Yara zemininde hızla gelişen pürülan ülserasyon
Püstüler PG	Sıklıkla inflamatuvar bağırsak hastalığıyla ilişkili, kendini sınırlayan püstüller
Büllöz PG	Ülser oluşumuyla birlikte yüzeysel büller
Vejetatif PG	Yüzeysel ülserler ve erozyonlar

PG klinik prezentasyonu genellikle alt ekstremitelerde özellikle de pretibial alanda ortaya çıkma şeklindedir. Pretibial alan dışında göğüs, eller, gövde, baş-boyun gibi alanlarda da ortaya çıkabilmektedir. Bilinmesi gereken önemli bir nokta da cilt dışında üst solunum yolu mukozasında, göz, genital mukozada tutulum sergilemesi olarak akılda tutulmalıdır. Ayrıca meme ya da diğer

cerrahi işlemlerden sonra alevlenip komplike bir hal alabilmektedir.

Mevcut büyük serilerde hastaların yaklaşık %50 kadarında altta yatan hastalık gösterilmiştir. Sebebi saptanan vakalarda %15 kadarında ülseratif kolit saptanmıştır. Tam tersi olarak PG vakalarının %3 kadarında ülseratif kolit yada crohn hastalığı saptandığı bildirilmiştir.²

Ayırıcı Tanı

PG ayırıcı tanısı 6 farklı başlık altında değerlendirmek gerekir. Bunlar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Pyoderma Gangrenozum Ayırıcı Tanısı³

1. Vasküler Oklüziv ya da Venöz hastalık	
2. Vaskülit	Romatooid artrit, Granulomatoz polianjiitis, Antifosfolipid antikor sendromu, Behçet hastalığı
3. Kanserler	En yaygın lenfoma ve lösemiler
4. Enfeksiyöz	Sporotrikoz, geç sifiliz, derin viral herpetik enfeksiyonlar
5. Eksojen doku yaralanmaları	Insect, örümcek ısırması
6. İlaç reaksiyonları	Püstüler ilaç reaksiyonları

PG tanısı için farklı birçok tanı kriteri bulunmuş, son olarak uluslararası uzman görüşleriyle bir tanı kriter seti yayınlanmıştır. Tablo 3'te gösterilen bu kriter setinden de 1 majör 4 minör kriter gerekmektedir.

Tablo 3. Pyoderma Gangrenozum Tanı Kriter Seti⁴

Majör Kriter
• Ülser sınırı biyopsisinde nötrofil infiltratların gösterilmesi
Minör Kriter
• Enfeksiyonun dışlanması
• Paterji
• İnflamatuvar bağırsak hastalığı ya da inflamatuvar artrit öyküsü
• 4 gün sürecinde görünen papül, vezikül, püstül hikayesi
• Periferik eritem, ülseratif alanda hassasiyet ve lezyon sınırında çukurlaşma
• Multipl ülserasyonlar, en az bir tanesi bacak ön yüzünde
• İyileşen ülser alanında cribriform ya da buruşuk kağıt skarları
• İmmünoşüpresif tedaviden 1 ay içerisinde ülser boyutunda küçülme

Tanı için 1 majör ve 4 minör kriter gerekmektedir.

Tedavi

Pyoderma gangrenozum tedavisinde maalesef randomize kontrollü çalışma eksikliği mevcut. Ayrıca ulusal ya da uluslararası bir tedavi kılavuzu da bulunmamaktadır. Vakaları tamamen tablonun şiddetine göre sıralamak en mantıklı yaklaşım olacaktır.²

Hafif Vakalar	Şiddetli Vakalar
Analjezik	0,5-1 mg/kg kortikosteroid
Lokal kortikosteroid, siklosporin kremleri	Pulse steroid
İntralezyoner steroid	Siklosporin, mikofenolat, metotreksat, azatioprin, IVIG
	İnfliksimumab, adalimumab, etanersept, ustekinumab, anakinra, canakinumab

Hasta Yaklaşımı Nasıl Olmalı?

Tanı için travma ve olası diğer etiyolojileri, ilaçları sorgulanır.

Olası enfeksiyonları ekarte edilir.

Laboratuvar/görüntüleme: Hemogram, sedimantasyon, C-reaktif protein, karaciğer ve renal fonksiyon testleri, protein elektroforezi, üriner Bence Jones proteini, hepatit taraması, vaskülit ile ilişkili testler, kriyoglobülin, inflamatuvar bağırsak hastalığı için kalprotektin, maligniteler için akciğer grafisi ve gerekirse tomografileri istenmelidir.

Kaynaklar

1. Wollina U. Pyoderma gangrenosum--a review. Orphanet J Rare Dis. 2007 Apr 15;2:19.
2. Hobbs MM, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum: From historical perspectives to emerging investigations. Int Wound J. 2020 Oct;17(5):1255-1265.
3. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. N Engl J Med. 2002 Oct 31;347(18):1412-8.
4. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. JAMA Dermatol. 2018 Apr 1;154(4):461-466.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Tek başına olabileceği gibi inflamatuvar hastalıklar ve malignitelerle birlikte olabilir.
2. Patolojik tanı esastır.
3. Tedavisinde steroid, immunsupresif ilaçların yanısıra biyolojik ilaçlarda kullanılabilir.

Uzm. Dr. **Serkan Günaydın**
Prof. Dr. **Süleyman Serdar Koca**

Livedo Retikülaris

Tanım: Livedo retikülaris (LR) deride oluşan ortası soluk, dantel-ağ benzeri mavimsi-kırmızı (siyanotik) renk değişimidir. Livedoid deri lezyonları açısından terminolojiye dikkat etmek gereklidir (Resim 1). LR'de halkalar tam iken, livedo rasemoza'da halkalar tam tur yapmamıştır. LR renk değişimi geçici, livedo rasemoza ise kalıcıdır. LR primer (idiyopatik) ve sekonder olarak iki gruba ayrılmaktadır (Şekil 1). Esasında patolojik, altta sistemik hastalık yatan deri renk değişimi LR değil, livedo rasemoza'dır, ancak rutin pratikte LR iki durum yerine de kullanılmaktadır.

Tablo 1. Livedoid hastalıklarda terminoloji

Kutis marmorata	Geçici veya fizyolojik deri renk değişimidir. Yaklaşık %50'sinde neden soğuğa maruziyettir.
Kutis marmorata telenjektatika konjenita	Doğumda veya doğumdan kısa süre sonra oluşan bu renk değişimi nadirdir ve ilerleyen yıllarla iyileşir.
Primer LR	Erişkinlerde görülen idiyopatik LR'dir. Kalıcı olabilir. LR yapan diğer nedenler dışlanarak tanısı konulur.
Sekonder LR veya livedo rasemoza	Eşlik eden, LR yapabilecek bir hastalıkla birlikte (Tablo 2).
Eritema ab igne	Lokal ısı hasarıyla oluşan, sıklıkla unilateral olan, LR benzeri deri lezyonlarıdır.



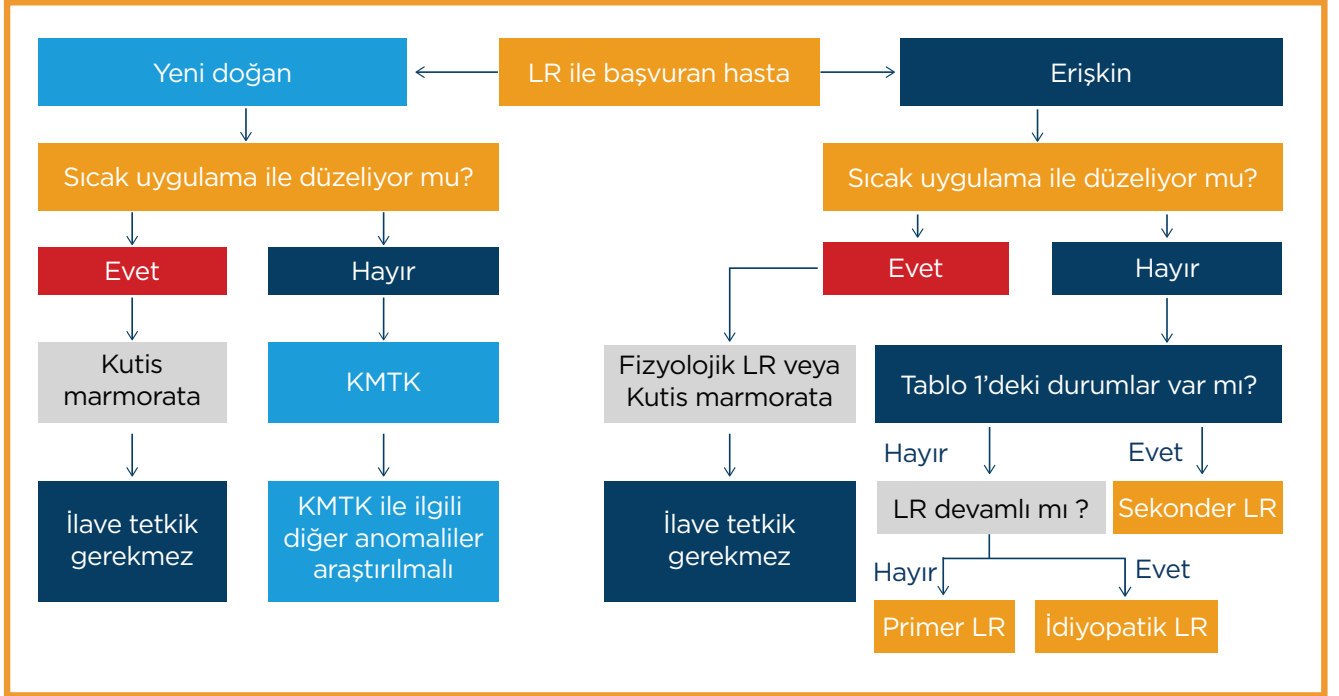
Livedo retiküleriste halka tamamlanmış (kırmızı ok) ve simetriktr. Livedo resemaoza'da ise halkalarda kopukluk gözlenir (mavi ok), halkalar daha büyük, düzensiz ve asimetriktir.

Resim 1. Bacakta bilateral liveoid lezyonlar

Tablo 2. LR ile ilişkili durumlar

Hematolojik/hiperkoagülabil	İlaçlar
Anti-fosfolipid antikor sendromu Sneddon sendromu Kriyoglobulinemi Kriyofibrinojenemi Soğuk aglütinin Multipl miyelom Polisitemi vera Esansiyel trombositoz DIC TTP ve HÜS Derin ven trombozu ATIII, protein C ve S eksiklikleri	Amantadin Minosiklin Gemsitabin İnterferon beta Bizmut Kinidin Katekolaminler Trombolitik Eritromisin/lovastatin etkileşimi
Romatolojik	Nörolojik
Vaskülitler (PAN, AİV, kriyoglobülinemik vaskülit, romatoid vaskülit, vb.) Sistemik lupus eritematoz Dermatomiyozit/Polimiyozit Sjögren sendromu Still hastalığı	Ensefalit Parkinson hastalığı Multipl skleroz Refleks sempatik distrofi Pernisyöz anemi
Enfeksiyonlar	Maligniteler
Hepatit C virüsü Parvovirus B19 Sifiliz Endokardit Romatizmal ateş Brusella	Renal hücreli kanser İnflamatuvar meme kanseri ALL Mikozis fungoides Anjiyotropik lenfoma

DIC: Yaygın tüketim koagülabilesi; TTP: Trombotik trombositopenik purpura; HÜS: Hemolitik üremik sendrom; ATIII: Antitrombin III; PAN: Poliarteritis nodoza; AİV: Antinötrofil sitoplazmik antikorla ilişkili vaskülitler; ALL: Akut lenfositik lösemi.



Şekil 1. Livedo retikularis ile ilgili terminoloji

LR: Livedo retikularis; KMTK: Kutis marmorata telenjektatika konjenita

LR ile ilişkili durumlar:

Primer antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) olanların %25'inde sistemik lupus eritematoza (SLE) ikincil AFAS olanların yaklaşık %70'inde LR görülebilmektedir. AFAS hastalarının yaklaşık %40'unda LR ilk klinik bulgudur. PAN hastalarının %16'sında livedoid deri lezyonları görülebilir. Amantadin kullananların %28'inde LR görülmektedir. Bu nedenle, hastaların ilaç anamnezine dikkat edilmelidir.

Tanı:

Kutis marmorata, fizyolojik LR ve primer LR'de sıcak uygulamayla deri renk değişiminde düzelme görülür. Bu hastalarda ilave tetkik yapmaya gerek yoktur. Sekonder LR düşünülen hastalarda yapılacak tetkikleri hastanın

durumuna göre kararlaştırmak lazımdır. İlaç öyküsü alındı, hematolojik hastalıklar dışlandı ise SLE olasılığı açısından ANA, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro antikorları ve komplemanlar, AFAS olasılığı açısından trombosit düzeyi aPTT ve AFA antikorlarına dikkat edilmelidir. PAN düşünülen hastalarda viral seroloji tetkik edilmelidir.

Ayırıcı tanı:

Livedoid vaskülitte deri lezyonları ülseredir ve deri bütünlüğü bozulmuştur (Resim 2). Yapılan biyopside vaskülit delilleri eşlik eder. Vaskülit düşünülüyorsa LR'de deri biyopsisi gerekmez. Raynaud fenomeni, akrosiyanoz ve pernio (chilblain) soğukta ortaya çıkabilen deri lezyonlarıdır. Ancak, bu lezyonlar çoğu zaman parmaklarda oluşmaktadır.



Resim 2. Livedoid vaskulitte LR'de görmeye alışık olduğumuz halkalar ülseredir ve LR'den farklı olarak skatrisyel gider.

Tedavi:

Primer LR'de soğuktan kaçınılması yönünde önerilere ek tedaviye gerek kalmamaktadır. Sekonder LR hastalarında, LR'yi tetikleyen hastalığın (sorunun) giderilmesi LR ataklarını engelleyebilir. LR'nin tamamıyla kabul görmüş, standart bir tedavisi bulunmamaktadır. Raynaud fenomenindeki gibi pentoksifilin, asetil salisilik asit ve kalsiyum kanal blokeri kullanımının LR'de etkisi çelişkilidir. LR hastasında artmış tromboemboli riski dikkate alındığında, düşük moleküler ağırlıklı heparin veya oral antikoagülan kullanımı daha yararlı olacaktır. Ek olarak, tromboemboli riskini artıracı ek sorunlar (dislipidemi, oral-kontraseptif kullanımı gibi) varsa onların da düzeltilmesi gereklidir.

Kaynaklar

1. Sangle SR, D'Cruz DP. Livedo Reticularis: An Enigma. Isr Med Assoc J. 2015;17(2):104-7.
2. Sajjan VV, et al. Livedo reticularis: A review of the literature. Indian Dermatol Online J. 2015;6(5):315-21.
3. Gibbs MB, et al. Livedo reticularis: an update. J Am Acad Dermatol. 2005;52(6):1009-19.
4. Dean SM. Livedo reticularis and related disorders. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2011;13(2):179-91.

Prof. Dr. **Adem Küçük**

Romatolojik Hastalıklarda Ürtiker ve Ürtikeryal Lezyonlar

Ürtiker, sınırları belirgin, pembe renkli, ortası soluk, yüzeyden kabarık, kaşıntılı bir hastalıktır. Çapı 0,1-10 cm civarında olan ödematöz papül ve plaklar (ürtika) ile seyreden alerjik bir tablodur. Genellikle 24 saatte lezyonlar kaybolur.

Ürtikerin 4K belirtisi:

- Kızarma
- Kaşınma
- Kabarma
- Kaybolma tanıda yardımcıdır.

Aniden ortaya çıkması ve ortalama 20 dakika civarında kaybolması (maksimum 24 saat) tipiktir.

İmmünolojik ve nonimmünolojik olmak üzere iki mekanizmayla oluşur.

1. İmmünolojik mekanizma: IgE'ye bağlı Tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonu yoluyla (enfeksiyon gibi) mast hücreleri ve bazofillerden çeşitli kimyasal medyatörler (histamin, serotonin vb.) açığa çıkar. Bu olaya mast hücrelerinin degranülasyonu denir. Sonuçta vasküler permeabilitede artış, damar dışına plazma sızması, dermiste ödem meydana gelir. Ayrıca medyatörlerin salımında klasik kompleman sisteminin aktivasyonu (anafilotoksin üretimi) ve IgE'ye bağlı geç aşırı duyarlılık reaksiyonu da sorumlu olabilir.

2. Nonimmünolojik Mekanizma: İlaçlar (morfin, Kodein gibi), emosyonel stres gibi çeşitli faktörlerin direkt etkisiyle mast hücrelerinin degranülasyonu oluşur.

Ürtiker Etiyolojisi

1. İlaçlar: Penisilin vb. antibiyotikler, aspirin, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
2. Enfeksiyon (solunum yolu, intestinal, idrar yolu): Bakteri, mantar (candida vb.), parazit (askaris vb.)
3. Böcek sokması: Arı, akrep, örümcek vb.
4. Gıdalar: Midye, domates, çikolata vb.
5. İnhalasyon: Bitki tozları, polen, küf sporları, sprey
6. Psikolojik sebepler: Anksiyete, depresyon gibi
7. Fizik ajanlar: Soğuk, sıcak, travma, ultraviyole ışınları
8. Maligniteler: Lösemi, lenfoma
9. Metabolik hastalıklar: Diyabet, hipertiroidi
10. Kollajen doku hastalıkları: Romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz vb.
11. Genetik faktörler: Ailevi soğuk ürtikeri, heredofamiliyal ürtiker, herediter anjioödem
12. Gıda katkı maddeleri: Mayalar, benzoik asit deriveleri
13. Gebelik
14. İdiyopatik: Kronik ürtikerlerin çoğunun nedeni bilinmemektedir.

Ürtikeryal Vaskülit

Histolojik olarak vaskülit bulguları gösteren, klinik olarak ise persistan ürtikeryal döküntülerle karakterize klinikopatolojik bir tablodur. Patogeneizde Tip 3 hipersensitivite reaksiyonu ve dolaşımdaki immünokompleksler rol oynar. Lezyonlar

48-72 saat kadar devam eder, basmakla solmaz. Genellikle purpurik formdadır. Karın ağrısı, atralji, artrit, sedimantasyon yüksekliği ve hipokomplementemi görülebilir.

Ayırıcı Tanı

1. Viral döküntüler
2. Psoriasis guttata
3. Duhring hastalığı (dermatitis herpetiformis)
4. Eritema multiforme
5. Büllöz pemfigoid
6. Sifiliz ikinci dönem rozeolleri
7. Erizipel
8. Lenfödem
9. Ürtikeryal vaskülit

Kaynaklar

1. Davis MD. & van der Hilst JC. Mimickers of urticaria: urticarial vasculitis and autoinflammatory diseases. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 2018;6(4):1162-1170.
2. Napoli- DC. & Freeman TM. Autoimmunity in chronic urticaria and urticarial vasculitis. Current Allergy and Asthma Reports, 2001;1(4):329-336.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Ürtikeryal lezyonların pek çok sebebi vardır.
2. Stres en önemli etiyolojik nedenlerden biridir.
3. Romatizmal hastalıklarda stres ve/veya bilinmeyen mekanizmalarla ürtikeryal lezyonlar gelişebilir.

Prof. Dr. **Emel Gönüllü**

Kutanöz Lupus

Kutanöz lupus eritematoz yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen otoimmün cilt hastalığıdır. Kutanöz lupus eritematoz izole cilt hastalığı ya da sistemik lupus eritematoz (SLE)'un bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Ayrıca izole cilt hastalığı ile başlayıp SLE'ye progrese olabilir. Kutanöz lupuslu olguların %80'i kronik kutanöz lupus eritematozdur ve kronik kutanözlü olguların çoğu diskoid lupus eritematozdan (DLE) oluşur. Akut kutanöz lupus eritematoz her zaman SLE ile ilişkilidir. Lokalize DLE baş-boyuna sınırlı, eritem, indürasyon, pullanma, skar, hipopigmentasyon, atrofi ve kalıcı alopesiye neden olur. Bir grup DLE hastası baş-boyun dışında da gövde ve ekstremitelerde yaygın ve generalize lezyonlara sahiptir. Başlangıçta DLE tanısı alan hastaların %10-20'si sistemik tutulumla döner, yaygın lezyonları olanların lokalize DLE olanlardan daha fazla riski vardır. SLE'li hastaların %70-80'inin hastalığın bir aşamasında cilt veya saç tutulumu olduğu tahmin edilmektedir. SLE'li hastaların %20-25'inde kutanöz bulgu başlangıç bulgusudur.¹

Kutanöz lupus 3 ana kategoriye ayrılır. Akut kutanöz lupus eritematoz, subakut kutanöz lupus eritematoz, kronik kutanöz lupus eritematoz. Daha az sıklıkta da lupus tumidus, lupus pannikuliti, büllöz SLE, lupusun toksik epidermal nekrolizisi, chillblain lupus, hipertrofik veya verrükoz diskoid lupus, mukozal diskoid lupus, likenoid lupus.

SLE'deki deri lezyonları lupusa spesifik olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruptur. Bu hastalıklar Tablo 1'de belirtilmiştir.²

Tablo 1. Sistemik Lupus Eritematoztaki Deri Bulguları

Lupus nonspesifik kutanöz bulgular	Lupus spesifik kutanöz bulgular
<i>Periungual telenjiectazi</i> <i>Vasküler cilt değişiklikleri</i> <i>Livedo racemosa</i> <i>Tromboflebit</i> <i>Raynaud fenomeni</i> <i>Akral okluzif vaskülopati</i> <i>Lökositoklastik vaskülit</i> <i>Kalsinozis kutis</i> <i>Skar bırakmayan alopesi (Resim 1)</i> <i>Eritema multiforme</i>	<i>Klinik özellikler, kutanöz lezyonların süresi, cilt biyopsisindeki histolojik değişiklikler ve laboratuvar anormalliklere göre 3 kategoriye ayrılır:</i> <i>1. Akut kutanöz lupus eritematoz</i> <i>2. Subakut kutanöz lupus eritematoz</i> <i>3. Kronik kutanöz lupus eritematoz</i>



Resim 1. Sistemik Lupus Eritematozlu bir hastada alopesi

Resim 1’de SLE’li bir hastada skar bırakmayan alopesi görülmektedir. Bu hastanın alopesisi tedavi sonrası tamamen düzelmiştir.

Kutanöz lupus eritematoz tanısından sonra 3-5 yıl içinde SLE’ye progresyon riski

%5-18’dir. Akut kutanöz lupus eritematoz (AKLE) lokalize veya jeneralize formda olabilir. Bu lezyonlar tipik olarak skar bırakmadan iyileşir. Lokalize AKLE formu sıklıkla malar ya da kelebek raş olarak tanımlanır. Nazolabial sulkusun korunduğu, nazal ve yanal bölgesinde lezyonlar vardır. Telenjiectazi, erozyon, dispigmentasyon, poikiloderma AKLE tanısını destekler. Malar raş benzeri raş dermatomiyozitte (DM) fasyal eritem olarak karşımıza çıkmaktadır fakat DM’de nazolabial sulkusu atlamaz. Jeneralize AKLE makülopapüler raş veya fotosensitif dermatit olarak tanımlanır. Elleri tutan AKLE da dermatomiyoziti taklit ettiği için ‘reverse Gottron’ olarak tanımlanır. Dermatomiyozitteki gibi eklemlerin üzerindeki cildi değil, eklemlerin arasındaki cildi tutar. İlk sıra tedaviler güneşten korunma, sigaranın bırakılması, topikal kortikosteroidler, topikal kalsinörin inhibitörleri, hidroksiklorokin veya klorokindir. Lupusun toksik epidermal nekrolizis varyantı AKLE’nin bir tipidir. Steven Johnson sendromundan ayırmak zordur. Tedavide kortikosteroidler, hidroksiklorokin, IVIG, mikofenolat mofetil kullanılır. Subakut kutanöz lupus eritematoz uzun süren AKLE şeklindedir.

Lezyonlar eritematöz, annular polisiklik lezyonlar, non-indure, psöriasiform, papüloskuam şeklinde olabilir. Klasik diskoid lupus eritematoz kronik kutanöz lupus eritematöz olarak sınıflandırılır. Lezyonlar klasik olarak yüz, kafa derisi, kulaklarda yaygındır. Skar bırakma açısından yüksek potansyeye sahiptir.²

Akut kutanöz LE sıklıkla malar ya da kelebek raş gibi hafif formda tutar ve haftalar-aylar öncesinde multisistem hastalığın öncüsü gibi bir kliniğe neden olur. Tipik olarak simetrik, küçük sınırları belirgin makül ya da papül olarak yüzün merkezi bölgesindedir. Oral ve/veya nazal erozyon ve ülserasyonlar AKLE ile birliktedir. Jeneralize AKLE daha az sıklıktadır ve sistemik organ bulguları ve hastalık aktivasyonu ile ilişkilidir. Yaygın, simetrik, makülopapüler eritematöz bazen pruritik ilaç erüpsiyonunu taklit eden lezyonlar vardır. Subakut LE simetrik, güneş gören bölgelerde eritematöz makül veya papül şeklinde başlayıp pullu, papüloskuomöz, annular, polisiklik plaklar haline dönüşür. Hastaların yarısında annular/polisklik lezyonlar diğer yarısı papüloskuamöz veya psöriasiform lezyonlar ve az sayıda hasta mikst formdadır. Subakut kutanöz LE vitiligo benzeri hipopigmentasyonla iyileşirken diskoid lupus eritematoz takine (DLE) benzer skara sebep olmaz. Diskoid lupus eritematoz kronik formda en sık görülen formdur. LE profundus/pannikulit ve chillblain LE formları vardır. Diskoid lupus eritematoz, %80 yüz, kulak, kafa derisi lokalize formda, %20 dissemine formda boyun üst ve alt bölgesine yayılım gösterir. Dissemine form özellikle gövdedeyse SLE progresyon riski artar. Diskoid lupus eritematozta iyi sınırlı, foliküler hiperkeratoz mevcuttur, yüzeydeki

pullanma kaldırıldığında keratotik spike'lara 'carpet tack' bulgusu denmektedir.³

Kutanöz Lupus Tanısı için İpuçları

1. Akut kutanöz LE sıklıkla malar ya da kelebek raş gibi hafif formda tutar ve haftalar-aylar öncesinde multisistem hastalığın öncüsü gibi bir kliniğe neden olur.
2. Kutanöz lupus eritematoz izole cilt hastalığı ya da SLE'nin bir parçası olarak ortaya çıkabilir.
3. Akut kutanöz lupus skar bırakmaz, lokalize DLE baş-boyuna sınırlı, eritem, indürasyon, pullanma, skar, hipopigmentasyon, atrofi ve kalıcı alopesiye neden olur.

Kaynaklar

1. Little AJ, Vesely MD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies. Yale J Biol Med. 2020;93: 81-95.
2. Cooper EE, et al.. Cutaneous Manifestations of "Lupus": Systemic Lupus Erythematosus and Beyond. Int J Rheumatol. 2021;2021: 6610509.
3. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. J Autoimmun. 2014;48-49: 14-19.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Sistemik lupus eritematozta hastalığa spesifik ve spesifik olmayan cilt bulguları vardır.
2. Akut kutanöz lupus her zaman sistemik formla ilişkilidir.
3. Güneşten korunma, sistemik hastalığın tedavisi, lokal ve sistemik, kortikosteroidler, hidroksiklorokin ve klorokin tedavi seçenekleri arasındadır.

Uzm. Dr. **Aylin Dolu Karaca**
Prof. Dr. **Süleyman Serdar Koca**

Raynaud Fenomeni

Tanım:

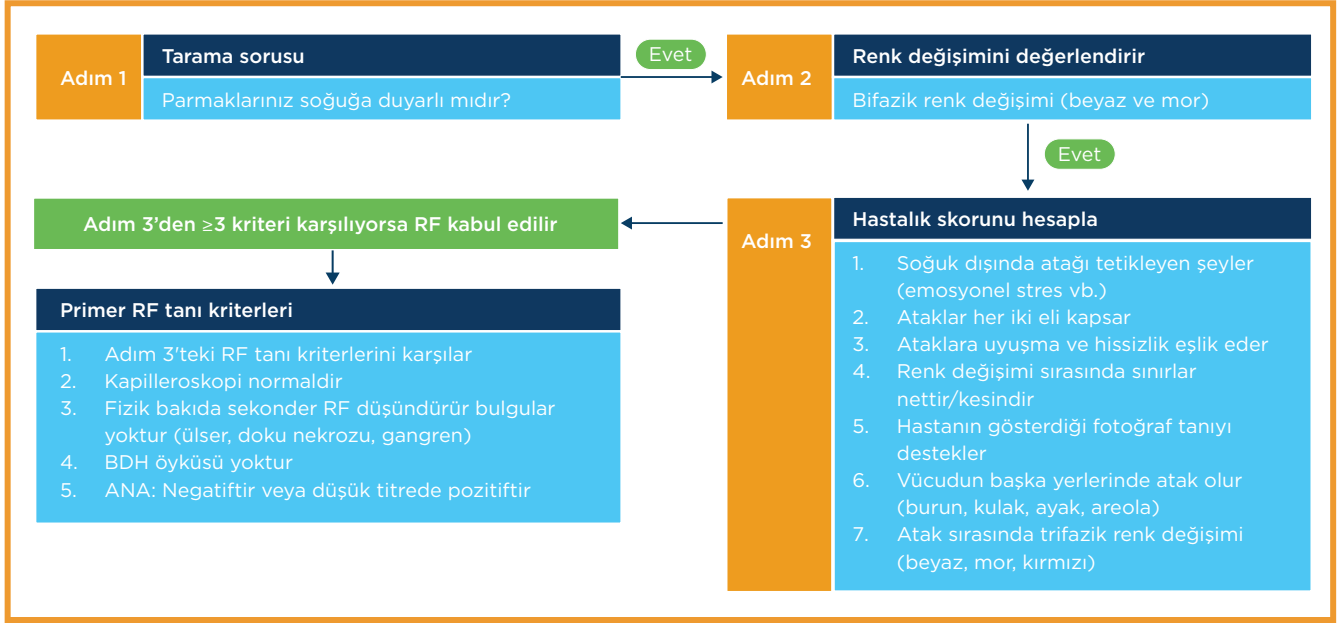
Raynaud fenomeni (RF) epizodik ataklarla karakterize, sıklıkla el ve el parmaklarını etkileyen vazospastik bir hastalıktır (Resim 1). Daha az sıklıkta ayaklar, burun ve kulaklar da etkilenebilmektedir. RF’de sırasıyla solukluk, siyanoz ve hiperemi olmak üzere 3 evreli renk değişikliği oluşur. Ancak, hastaların tümünde bu ardışık 3 evre görülemeyebilir (Şekil 1). Renk değişikliğine ek olarak, parmaklarda uyuşukluk ve ağrı da olabilir.



Resim 1. Parmak uçlarında oluşan solukluk

Tanı:

Soğuk ve/veya emosyonel stresin tetiklediği bifazik veya trifazik renk değişimi varlığında RF tanısı konulmaktadır (Şekil 1). Monofazik renk değişiminde RF tanısından uzaklaşılır.



Şekil 1. Uluslararası konsensüs kriterlerinde RF tanı algoritması

RF: Raynaud fenomeni; BDH: Bağ dokusu hastalığı; ANA: Antinükleer antikor

RF varyantları:

Soğuk ve emosyonel stres, RF varyantları olan akrosiyanoz ve primer livedo retikülariste de deride renk değişikliğini tetikleyebilmektedir. Akrosiyanozda, parmaklardaki morarma süreklilik gösterir ve eller yukarı kaldırıldığında renk normale döner. Eller terli ve nemlidir. Livedo retikülaris, ağ şeklinde renk değişikliğine yol açar ve tutulum yerleri, RF'den farklı olarak, ekstremiteler ve gövdedir. Pernio (chilblain) el ve ayak parmaklarında soğüğün etkisiyle ani başlangıçlı, ağrılı ve eritemli lezyonlardır.

Etiyoloji:

Raynaud fenomeni, altta yatan herhangi bir hastalık yoksa primer RF (Raynaud hastalığı), varsa sekonder RF (Raynaud sendromu) olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma, prognoz ve tedaviyi etkileyeceği için önemlidir. Sekonder RF'nin en sık nedeni sistemik skleroz (SSk) ve diğer bağ dokusu hastalıklarıdır. Bağ dokusu hastalıkları dışında endokrin hastalıklar, hematolojik hastalıklar, tıkalı damar hastalıkları, çeşitli ilaçlar ve kimyasallar da RF'ye neden olabilir (Tablo 1). RF yakınmasıyla başvuran hastaların yaklaşık %60'ında, altta yatan sekonder nedenlerin olabileceği unutulmamalıdır. Sekonder RF, primerle karşılaştırıldığında, daha ileri yaşlarda başlar ve daha ciddi seyirli olup iskemik değişiklikler ve dijital ülserlere (DÜ) yol açabilir (Tablo 2).

Tablo 1. Raynaud fenomeni ile ilişkilendirilen durumlar

İnflamatuvar romatizmal hastalıklar	Sistemik skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz, Sjögren sendromu, dermatomyozit/polimiyozit, miks bağ dokusu hastalığı, vaskülitler
Tıkaçıcı damar hastalıkları	Buerger hastalığı, ateroskleroz, tromboembolik hastalıklar
İlaçlar	Amfetamin, beta-blokerler, ergot deriveleri, antineoplastikler (bleomisin, sisplatin), siklosporin, interferon alfa ve beta
Hematolojik hastalıklar	Polisitemi, kriyoglobülinemi, soğuk aglutinin hastalığı, myeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar
Endokrin Hastalıklar	Hipotiroidi, feokromositoma, karsinoid sendrom
Travma	Vibrasyon hasarı, ulnar arter anevrizması
Anatomik sendromlar	Skalenus antikus sendromu, servikal kosta, torasik çıkış sendromu

Tablo 2. Primer ve sekonder Raynaud fenomeninde farklılıklar

	Primer Raynaud fenomeni	Sekonder Raynaud fenomeni
Başlangıç yaşı	< 25	> 35
Raynaud fenomeni atakları	Simetrik	Asimetrik
Raynaud fenomeni atakları	Soğuk mevsimlerde	Oda ısısında dahi
Trofik değişiklikler ve ülser	Yok	Oluşabilir
Akut faz reaktanlar	Normal	Yükselebilir
Otoantikolar	Negatif	Pozitif olabilir
Kapilleroskopi	Normal	Anormal

Takip:

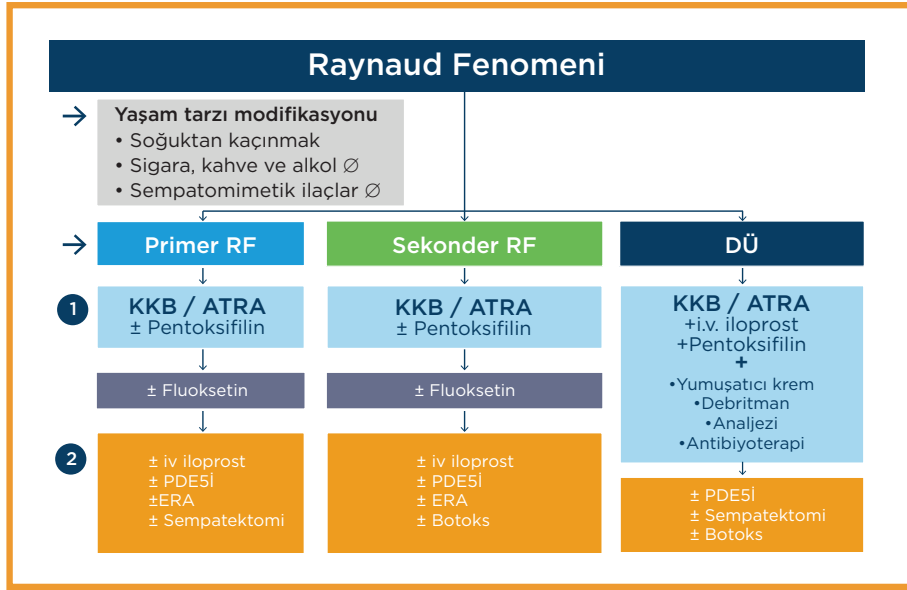
Sistemik skleroz hastalarında, %95 sıklığında RF görülmektedir ve kabaca sekonder RF'nin %50'sinden SSk sorumludur. Ancak, SSk hastalarının büyük bir çoğunluğu, sıklıkla RF başladıktan yıllar sonra tanı almaktadır. Bu nedenle, RF ile başvuran hastaların başlangıçta dikkatli bir şekilde SSk açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Ek olarak, primer RF kabul edilen hastaların da 6 ay aralıklarla en az iki yıl düzenli şekilde kapilleroskopi ve SSk'ye özgü otoantikolar ile SSk açısından değerlendirilmeleri gereklidir.

Kapilleroskopi ve özgül otoantikolar, SSk'nin erken tanısı için önemlidir.

Tedavi:

Raynaud fenomeni olan hastalar soğuk, esintili ortamlardan kaçınmalıdır. Emosyonel stres ve sigara kullanımı yine RF şiddet ve sıklığını arttırabilir. Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (KKB), özellikle oral nifedipin (30-60 mg/gün), primer ve sekonder RF'de ilk seçilecek ilaçtır (Şekil 2). İloprost ve diğer intravenöz (iv) prostonoidler şiddetli ve tedaviye dirençli SSk ilişkili

Şekil 2. RF ve dijital ülser tedavi düzeni



RF: Raynaud fenomeni;
DÜ: Dijital ülser;
KKB: Kalsiyum kanal blokeri;
ATRA: Antjiyotensin reseptör
antagonisti; iv: İntravenöz;
PDE5i: Fosfodiesteraz tip 5
inhibitörleri; ERA: Endotelin
reseptör antagonistleri

RF'de kullanılabilir. İloprost 4-8 hafta ara ile ardışık 3-5 gün süreyle 0.5-2 ng/kg/dakika dozunda, i.v. infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. KKB ve prostonoidlerin SSk ilişkili RF ataklarının şiddet ve sıklığını azalttığı meta analizlerde gösterilmiştir. Ayrıca, fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) inhibitörleri dirençli olgularda etkili olan ve kullanımları giderek artan bir alternatiftir. Diğer taraftan, selektif seratonin reuptake inhibitörleri, pentoksifilin, prazosin ve endotelin reseptör antagonistleri (ERA) daha az sıklıkla kullanılan ilaçlardır.

Kritik dijital iskemili SSk hastalarında tedaviye erken dönemde başlamak doku kayıplarının azaltılabilmesi için hayati önem taşımaktadır. Analjezi ve gerekli durumlarda ampirik antibiyoterapi yapılmalı, nekrotik dokuları uzaklaştırmak amacıyla debridman açısından değerlendirilmelidir. IV iloprost SSk'ye ikincil aktif dijital ülser (DÜ) tedavisinde oldukça etkilidir. Sildenafil benzer şekilde etkindir ve iloprost ile beraber bu etkisinin arttığı gösterilmiştir. KKB'lerin RF atak sıklık ve şiddetini azalttığı gösterilmiş olmasına karşın, DÜ'ler üzerine koruyucu veya tedavi edici etkileri gösterilememiştir. Buna karşın, uzman görüşü ile DÜ

tedavisinde ilk tercih olarak verilmektedir. Bosentan aktif DÜ'lerin tedavisinde etkin olmamakla birlikte, çok sayıda DÜ'leri olanlarda yeni gelişen DÜ sayısını azalttığı ve dolayısıyla DÜ için koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bosentan, özellikle KKB ve prostonoid tedavilerinin başarısız olduğu, sık DÜ yakınmaları olan hastalarda SSk'ye ikincil DÜ'lerin koruyucu tedavisi için önerilmektedir.

Sempatektomi; pnömotoraks, Horner sendromu, nevralji ve lokal terlemede azalma gibi yan etkileri ve etkinliğinin çoğu hastada nöral elemanların rejenarasyonu ile kısa sürede kaybolması nedeniyle pek tercih edilmemektedir. Konvansiyonel sempatektominin yan etkilerini azaltabilmek için geliştirilen distal/dijital sempatektomi yöntemi ise tedaviye dirençli vakalarda son tercih olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

- Herrick AL. Evidence-based management of Raynaud's phenomenon. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2017;9(12):317-329.
- Maverakis E, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. J Autoimmun. 2014;48-49:60-65.
- Fardoun MM, et al. Raynaud's Phenomenon: A Brief Review of the Underlying Mechanisms. Front Pharmacol. 2016;7:438.

Prof. Dr. **Adem Küçük**

Romatolojide Oral Aft ve Diğer Aftöz Ülser Nedenleri

Aftöz ülser, bir veya birkaç tane birden ortaya çıkan yuvarlak, yüzeysel, birkaç gün ile birkaç ay arasında süren ağrılı ülserlerdir. Üç morfolojik tipte aftöz ülser vardır:

1. Minör aftöz ülser: En sık form. Hastaların yaklaşık %70-80'ini etkiler. Ülserlerin genellikle çapı 4 mm'den az olup sferik, sarımsı veya gri-beyaz yalancı bir zar yüzey ve etrafında eritem mevcuttur. Özellikle dudak ve ağız mukozasında görülür. Skar oluşmaz ve ülser 10-14 gün içinde iyileşir.

2. Majör aftöz ülser: Dudak, dil, damak ve farenkste oluşabilir. Boyutu 10 mm'den fazladır. İz bırakabilir. Genellikle ergenlikten sonra ortaya çıkar.

3. Herpetiform aftöz ülser: İsimlendirilmesinin aksine herpes virüslerle ilişkili değildir. Hastaların sadece %1-10 kadarını etkiler. Çok sayıda tekrarlayan geniş, küçük, ağrılı ülserler ile karakterizedir. Kadınlarda daha fazla görülür. Stres ve mens döneminde daha sıktır. Boyutu 10 mm'den fazladır. Ülserin füzyonu sonrası skarlaşma görülür.

Behçet hastalığında majör kriter olan aftöz stomatit, Behçet hastalarının neredeyse %100'ünde görülmektedir. Ancak %1 kadar hastada oral aft olmaksızın BH'nin diğer bulguları saptanabilmektedir. Sağlıklı popülasyonda da oral aft sık görüldüğünden tanı için hassaslığı düşük bir kriterdir. Oral aftöz ülserler genellikle hastalığın ilk bulgusu olup, tanı kriterlerinin tamamlanmasından yıllar önce görülmeye başlamasına rağmen, sıklık ve şiddeti diğer bulguların da ortaya çıkmasıyla beraber artar. Bu ülserler eritemli papül şeklinde başlar, yaklaşık 48 saat sonra yüzeyden hafifçe çökük bir hal alır ve üzeri sarı-beyaz psödomembranla kaplanır ve en son ağrılı ülser dönüşür. Lezyonun histopatolojisinde nekrotik materyal görülen nonspesifik bir ülser vardır, vaskülit bulguları hafif ve orta derecededir. BH'de oral aftöz lezyonlar diğer oral aft yapan hastalıklara göre fazla sayıda ve ağrılı olmalarına rağmen görüntü ve lokalizasyon bakımından pek ayırt edilemez. Daha önce rekürren aftöz stomatit tanısı almış hastaların bazılarının da (%52,2) zaman içinde BH tanısı aldığı da unutulmamalıdır.

Genital ülserler Behçet hastalığında yaklaşık %57-93 arasında görülmektedir. Genital ülserler oral lezyonlara göre daha nadir olmasına rağmen daha büyük, ağrılı, düzensiz sınırlara sahip ve skar bırakma eğilimindedir. Bu genital skarların aktif ülser olmasa dahi muayenede saptanması tanısal açıdan önemlidir. Erkeklerde en sık skrotumda (%90), kadınlarda ise en sık labiumlarda görülür. Lezyonların genital herpes ülserlerinden ayrımı için viral kültür, direk floresan antikör boyama veya PCR inceleme gerekli olabilir.

Oral aft nedenleri Tablo 1'de verildi.

Tablo 1. Aftöz lezyonların nedenleri

Predispozan faktörler
Genetik (ailesel)
Lokal travma (diş sıkma, diş teli, katı gıda)
Protozoal enfeksiyon (leishmania)
Fungal enfeksiyonlar
Virüsler (herpes, koksaki, varisella gibi)
Bakteriler (streptokok, helikobakter, Mikrobakteri, treponema pallidum)
Nutrisyonel eksiklik
Demir, folik asit, B12 eksikliği
Yiyecek alerjisi
Çikolata
İnek sütü
Etiyolojik nedenler
Kimyasal yaralanma
NSAİİ
Aspirin
Bifosfonat
Bazı antibiyotikler
Kemoterapi ajanları
Antiepileptik
Diüretikler
Sistemik nedenler
Behçet
Sistemik Lupus Eritematoz
Reaktif artrit
Granulomatoz polianjiitis
MAGIC sendromu*
Sweet Sendromu
PFAPA**
Crohn
Ülseratif kolit
HIV
Çölyak
Otoimmün tiroid hastalıkları
Cilt hastalıkları
Liken planus
Pemfigus
Eritema multiforme
Dermatitis herpetiformis
Lineer IgA dermatozu
Maligniteler
Oral skuamöz hücreli karsinoma
Lenfoma
Minör tükürük bezi tümörü
Odontojenik tümör
Kemik tümörü
Konnektif doku tümörü
Melanosit tümörleri
Lösemi
Beyaz hücre diskrazisi

*MAGIC sendromu: Oral, genital ülser ve kıkırdak iltihabı.

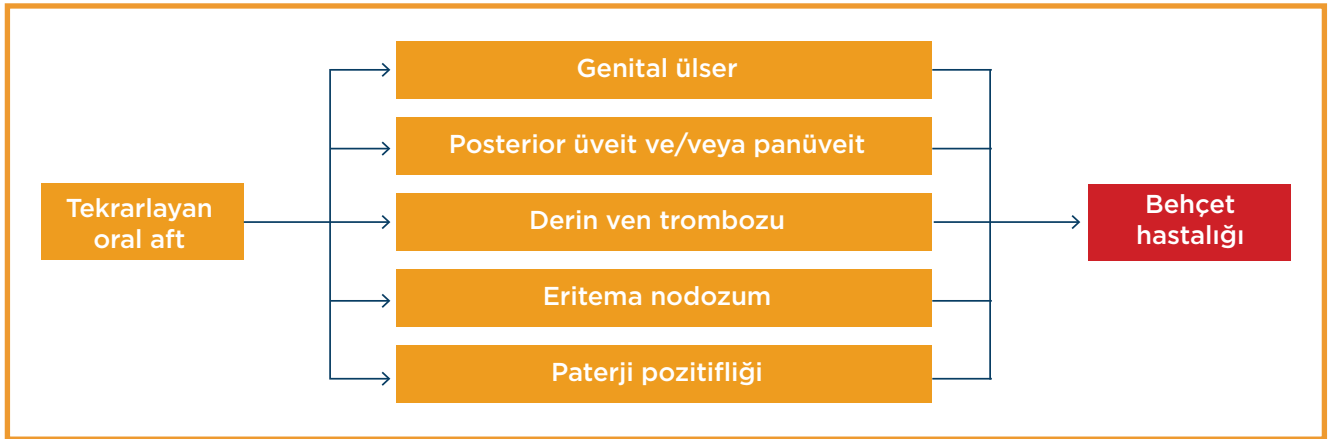
**PFAPA: Periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, adenit.

NSAİİ: Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar.

Tablo 2. Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu Kriterleri

Tekrarlayan oral aft	Anamnezde saptanan veya doktor tarafından gözlenen yılda en az üç kez olan oral aft
Oral afta ek olarak aşağıdaki bulguların en az ikisi	
Genital ülser	Anamnezde saptanan veya doktor tarafından gözlenen genital ülserasyon veya skatris
Göz tutulumu	Arka üveit, ön üveit, vitreusta hücre, retinal vaskülit
Deri lezyonları	Anamnezde saptanan veya doktor tarafından gözlenen papülopüstüler lezyonlar, eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofolikülit, kortikosteroid tedavisi almayan adolesan çağı geçmiş hastalardaki akneiform lezyonlar
Paterji testi pozitifliği	24-48. saatte doktor tarafından okunur (endurasyon olmaksızın eritem oluşumu pozitif olarak kabul edilmez)

Tanısal algoritma



Kaynaklar

1. Gasmi Benahmed A, et al. Oral Aphthous: Pathophysiology, Clinical Aspects and Medical Treatment. Arch Razi Inst. 2021.
2. Milia E, et al. Recurrent aphthous stomatitis (RAS): guideline for differential diagnosis and management. Eur J Paediatr Dent. 2022.
3. Matute GR, Alonso ER. Recurrent aphthous stomatitis in Rheumatology Reumatol Clin. 2011 Sep-Oct;7(5):323-8.
4. Önder M. (2009). Behçet Hastalığı: Epidemiyoloji. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/ Turkderm, 43.
5. Alpsoy E, et al. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. Yonsei medical journal, 2007;48(4):573-585.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Aftöz lezyonların boyutu ve sıklığı önemlidir.
2. Romatolojik hastalıkların dışında da pek çok sebebi vardır.
3. Tekrarlayan aftları olan genç bireylerde ayırıcı tanı iyi yapılmalıdır.

Uzm. Dr. **Mesude Seda Aydoğdu**
Prof. Dr. **Süleyman Serdar Koca**

İdiyopatik Granulomatoz Mastit

Giriş:

İdiyopatik granulomatoz mastit (IGM) memenin nadir kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. IGM meme lobüllerini etkileyen, kazeifikasyon göstermeyen granulom ile karakterizedir. IGM'nin klinik ve radyolojik özellikleri hem akut meme enfeksiyonunu hem de meme kanserini taklit etmekte olup, doğru tanı için uygun değerlendirme ve ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir. Bu nedenle, tüberküloz, sarkoidoz, mikotik/parazitik enfeksiyonlar ve granulomatoz polianjiit (GPA) gibi granulomatoz inflamasyona neden olan diğer otoimmün ve enfeksiyöz nedenlerin dışlanması gerekmektedir.

Meme biyopsilerindeki tahmin edilen prevalansı %0.4 ile %1.6 arasında değişmektedir. IGM doğurganlık çağında sıktır. Etiyolojisi halen bilinmemektedir ve idiyopatik olarak adlandırılmaktadır. Travma, enfeksiyon veya kimyasal irritasyona sekonder meme duktuslarından ekstravaze olan proteinlere karşı gelişen otoimmün reaksiyon, prolaktin düzeylerinde artma ve oral kontraseptif kullanımı etiyopatogenezde suçlanan sebepler arasındadır. Sıklıkla 33-38 yaşlarında görülen IGM, genelde hamilelik ve emzirmeyle ilişkilidir. Çoğunlukla laktasyon evresinden sonraki 5 yıl içerisinde görülmektedir.

Klinik:

Kitle sıklıkla tek taraflıdır. Memenin üst dış kadranı ve subareolar bölgesinde biraz daha sık görülmektedir. Ağrılı ve eritemli bir kitle olup portakal kabuğu cilt görünümü (*peau d'orange*) ve meme başında çekilme eşlik edebilmektedir. Şiddetli vakalarda ciltte ülserasyon, fistüller bulunabilmektedir. Olgularda aksiller reaktif lenf nodları eşlik etmektedir.

Tanı:

Mamografide parankimal heterojenite ve fokal asimetri tespit edilmektedir. Yapısal bozukluk, irregüler kitle veya nodül mamografide en sık gözlenen anormalliklerdir. Olguların %80'inden fazlasında USG'de heterojen hipoekoik kitle lezyonu vardır. USG'de meme dokusunda tübüler patern görülmekte ve parmak benzeri yapı dikkati çekmektedir. Hastalarda kitle olmadığı durumlarda abartılı parankimal distorsiyon, hipoekojenite, cilt kalınlığı ve aksiller LAP hastalığının sonografik bulguları olabilmektedir. Tedavi yanıtını değerlendirmede USG takipleri önerilmektedir. Görüntülemelerde sonoelastografi ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılabilmesine rağmen, malign lezyonları kesin olarak dışlayamaz.

Kesin IGM tanısı için dokunun histopatolojik değerlendirmesi gerekmekte olup, bunun için açık biyopsi ve iğne biyopsi kullanılmaktadır. IGM tanısı alan vakaların çoğu açık biyopsi ile değerlendirilmiş olmasına rağmen, uzman ekipler tarafından yapıлып değerlendirilen perkutan kalın iğne biyopsisi artan oranlarda kullanılmaya başlanmıştır.

İnce iğne aspirasyon biyopsisi ise daha düşük duyarlılığa sahiptir, hastalarda koleksiyon aspirasyonu ve kültür amaçlı kullanılabilir. Tanı için kalın iğne biyopsi kullanımı, yetersiz kalan vakalarda açık biyopsi, kültür gereken durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi uygun gibi görülmektedir.

Histolojik olarak Langerhans tipi mültnükleer dev hücreler ile karışabilen epiteloid histiyositlerden oluşan lobülosentrik nonkazeifiye granülom özelliği göstermektedir. Kronik inflamasyonun doğası gereği makrofaj, plazma hücreleri ve polimorflar görülmektedir. Duktus ve lobül epitelinin skuamöz metaplazisi görülmekle birlikte, yaygın olarak mikroapse formasyonu görülmektedir. Önemli bir özellik olarak herhangi bir bakteri boyası (Gram, acid-fast Ziehl Neelsen) veya mantar boyası (PAS, GMS) ile boyanma özellikleri göstermemesi enfeksiyöz granülom etkenlerinin dışlanması açısından önemlidir.

Ayırıcı Tanı:

Tablo 1. İdiyopatik granülomatoz mastit ayırıcı tanısı

1. İnflamatuvar meme kanseri
2. Enfeksiyöz mastitler: a. Bakteriyel mastit (tüberküloz, lepra, kedi tırnağı hastalığı) b. Fungal mastit (histoplazma, kriptokok) c. Protozoal mastit (şistozoma)
3. Sarkoidoz
4. Vaskülitler a. Granülomatoz polianjiit (GPA) b. Eozinofilik granülomatoz polianjiit (EGPA) ca. Memenin dev hücreli arteriti (GCA)
5. Yabancı cisim reaksiyonu (silikon)

İnflamatuvar meme kanseri: Meme kanserleri arasında görülme oranı %1-6 arasında değişmektedir. Diğer meme kanseri olgularına nazaran daha genç yaşta görülmektedir. Klinik olarak inflamatuvar hastalıkları düşündüren diffüz ödem ile eritem görülmektedir. Semptomların süresi sıklıkla 3 aydan daha kısadır.

Enfeksiyöz mastit: Ana sebebi süt stazıdır ve vakaların çoğu laktasyonla ilişkilidir. Emziren annelerde %2-30 arasında değişen sıklıkta görülmektedir. Genel olarak çoğu mastit vakasında mamarian gland mikrobiomunun değiştiği ve ana sebebin bakteriler olduğu kabul edilir. Pek çok vakada etken *S. Aerus olup Streptococcus pyogenes* (grup A veya B), *Escherichia coli*, *Bacteroides* türleri, *Corynebacterium* türleri ve koagülaz negatif stafilokoklar daha nadir görülen patojenlerdir.

Tüberküloz mastit çok nadir görülmektedir, ancak tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde %4 sıklıkta görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. Tanıda asidorezistan basil (ARB) boyama, tüberküloz kültürü, tüberkülin cilt testi (PPD: *purified protein derivative*), interferon- γ salınım testi (Quantiferon) ve histopatoloji kullanılmaktadır. Kazeifikasyon nekrozu tüm vakalarda görülemeyebilir. ARB boyama, kültür ve histopatoloji tanısız olmayabilir. Bu nedenlerle, tedavi yanıtı IGM vakalarında, tüberküloz tekrar akla gelmelidir.

Kedi tırnığı hastalığı gram negatif bir basil olan *bartonella henselae*'nin sebep olduğu granulomatoz bir enfeksiyondur.

Isırma ve tırmalama ile bulaşmaktadır. Sıklıkla, aksilla başta olmak üzere, lokalize LAP eşlik eden bulgulardandır. Öyküde kedi tırmalaması ve skarları önemlidir. Serolojik testlerle tanı konfirme edilerek, uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir.

Sarkoidoz: Sarkoidoz hastalarının %1'inden azında meme tutulumu görülmektedir. Herhangi bir sistemik belirti olmadan izole granulomatoz mastit ile prezente olan vakalar bildirildiği gibi, sıklıkla sistemik hastalığı olan vakalarda eşlik eden tutulum şeklinde görülmektedir.

Vaskülitler: Granulomatoz polianjiit nekrotizan granulomatoz inflamasyon ile karakterize küçük damar vaskülitidir. Meme tutulumu çok nadir görülmektedir. Unilateral kitle lezyonu şeklinde başvurabilirler. Sıklıkla sistemik vaskülitin diğer bulguları eşlik etmektedir. Meme tutulumu nadiren sistemik vaskülitin ilk prezentasyon bulgusu olabilir. Bazı vakalarda meme kanserini taklit edebilir. Ayrıca, tekrarlayan meme apsesi veya şiddetli ülsere nekrotizan meme lezyonu olarak görülebilir. Dikkat çekici şekilde başlangıçta anti-nötrofilik stoplazmik antikor (ANCA) negatif olabilir ve takipte 5-7 yıl içerisinde pozitifleşebilir. Eozinofilik granulomatoz polianjiitte (EGPA) meme tutulumu nadir görülmekte ve karsinom benzeri klinik oluşturmaktadır. Bilateral veya unilateral cilt kalınlığının eşlik ettiği diffüz lezyonlar, sınırları net seçilemeyen tümoral oluşumlar şeklinde prezente olabilirler. Tanıda histopatolojik değerlendirme ana yöntemdir. Biyopsi sonucunda damar duvarı ve çevre dokuları tutan eozinofilden zengin nekrotizan vaskülit ve ekstrasvasküler granülom yapıları görülmektedir.

Yabancı cisim reaksiyonu: Her ne kadar silikon implantların biyolojik inert maddeler olduğu düşünülse de yıllar içerisinde silikon materyalde travma, ısı, basınç, ultraviyole ve kimyasal reaksiyonlarla geçirgenliğin bozularak çevre dokulara sızma olduğu düşünülmektedir. Çevre dokulara sızan silikon konağın özelliklerine göre değişen derecede vücutta immünolojik reaksiyonu uyararak meme implant kapsülünün granülomatoz hastalığını oluşturmaktadır.

Tedavi:

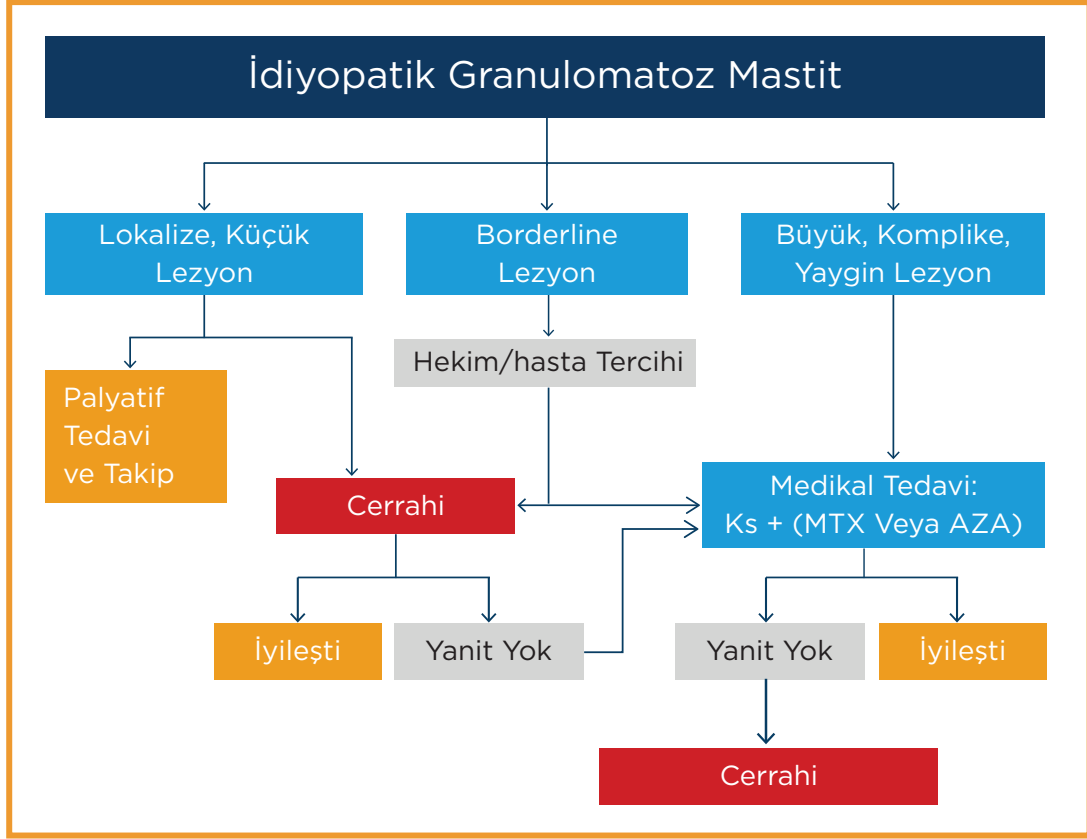
Vakaların yaklaşık olarak yarısında herhangi bir spesifik tedavi olmaksızın 6-24 ay içerisinde spontan remisyon görülebilmektedir. Hastalığın kendini sınırlayan doğası göz önüne alındığında, tedavi seçeneklerini hastalığın şiddetine göre uyarlamak daha uygun sonuçlar vermektedir. Konservatif tedavi seçeneği daha çok küçük, unifokal ve hafif semptomları olan hastalarda kullanılmalıdır. Hastalarda eritem ve indurasyon sık prezentasyon bulguları olduğundan hastalar sıklıkla bakteriyel mastit tanısıyla antibiyotik tedavisi almaktadır. Ancak, antibiyotik tedavisini kültür sonuçlarına göre vermek daha doğru gibi görülmektedir.

Cerrahi eksizyon IGM fokusunu çevresindeki normal meme parankimi ile beraber almak şeklinde yapılmaktadır. Ayrıca, diffüz ve çok sayıda meme parankim tutulum özellikleri gösteren vakalarda mastektomi de bir seçenek olarak kullanılabilir. Mastektomi yapılan olgularda rekonstrüksiyon için otolog dokuların kullanılması yabancı cisim reaksiyonun önüne geçmesi ve

rekürrensi önlemesi açısından daha uygun gibi görülmektedir. Klinik ve radyolojik olarak iyi sınırlı tek kitle ile başvuran vakalarda cerrahi sınır temiz bir şekilde yapılan eksizyonun başarısı yüksektir. Ayrıca, medikal tedaviye kıyasla tam düzelme süresi daha kısadır. Özellikle iyi seçilmiş hasta gruplarında rekürrens oranları %20'lere kadar azaltılmıştır. Diffüz lezyonu olan hastalarda başlangıçta kortikosteroid tedavisi ile lezyonun küçülmesini sağlayarak neoadjuvan tedavi olarak kullanılabilir.

Cerrahi ilk basamakta seçmek halen tartışmalı görülmektedir. Pek çok uzman cerrahinin kötü sonuçlarından kaçınmak için immünosupresif tedaviyi seçme eğilimindedir. Ayrıca, komplike cilt lezyonları olan diffüz vakalarda immünosupresif tedavi daha uygun bir seçenek gibi durmaktadır (Şekil 1).

Günümüzde kortikosteroidler, metotreksat ve azatioprin medikal tedavide kullanılmaktadır. Başlangıç tedavisi olarak 60 mg metilprednizolon 4 hafta süreyle kullanımı ile olumlu sonuçlar alınmışken, 30 mg dozda da benzer etki elde edilmiştir. Rekürrensi önleme açısından 3-6 ay süreyle kortikosteroid kullanımı ile vaka serilerinde iyi yanıt alınmıştır. Metotreksat ve azatioprin kortikosteroid dozunu veya kesilme süresini azaltmada kullanılan tedavi ajanlarıdır. Metotreksat ve azatioprin özellikle relaps gösteren veya başlangıçta kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan vakalarda başarıyla uygulanabilmektedir. Sık rekürrens gösteren vakalarda düşük doz kortikosteroid ile beraber kullanımı iyi sonuçlar vermektedir.



Şekil 1. İdiyopatik granulomatoz mastit tedavi algoritması

İGM: İdiyopatik granulomatoz mastit; KS: Kortikosteroid; MTX: Metotreksat; AZA: Azatioprin.

Sonuç olarak, lezyonun yaygınlığı, cilt komplikasyonları varlığı, semptomların şiddeti ve hastanın tercihinin göz önünde bulundurulması kaydıyla başlangıç tedavisi olarak immünosupresif tedavi iyi bir seçenek olarak uygulanabilir. Ayrıca, medikal tedavi cerrahi öncesi lezyonun boyutlarını azaltmada adjuvan olarak ve cerrahi sonrası rekürrensi önlemek amacıyla kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Bashir MU, et al. The enigma of granulomatous mastitis: A series. Breast Dis. 2017;37(1):17-20.
2. Freeman CM, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A diagnostic and therapeutic challenge. Am J Surg. 2017;214(4):701-706.
3. Chirappapha P, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A retrospective cohort study between 44 patients with different treatment modalities. Ann Med Surg (Lond). 2018;36:162-167.

Prof. Dr. **Adem Küçük**

Daktilit

Yunanca parmak anlamına gelen ‘daktylos’ kelimesinden türetilen, sosise benzeyen parmak olarak da bilinen Dactylitis, altta yatan inflamatuvar veya infiltratif sebeplere bağlı gelişen sadece eklemleri etkilemeyip aynı zamanda etrafındaki bağların ve tendonlarında inflamasyonuna (sinovit, tenosinovit, yumuşak doku inflamasyonu) bağlı gelişir. Klinik olarak ikiye ayrılabilir. Akut daktilitte hassas, kırmızimsı, şiş bir parmak vardır. Kronik form, soğuk daktilit olarak da adlandırılır. Bu tutulum şeklinde hassasiyetin olmadığı parmak şişliği söz konusudur. Daktilit formları Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu klinik tablolardan biri olan tüberküloz (Tbc) daktilitinden kısaca bahsadecek olursak metatarsal, metakarpal ve falanksların Tbc enfeksiyonu, Tbc daktiliti olarak bilinir. Tüberküloz daktiliti, 5 yaşından sonra nadiren görülür ve iskelet Tbc’sinin %2-4’ünü oluşturur. Altın standart tanı kemik dokudan mikobakteri kültürü yapılmasıdır.

Romatoloji pratiğinde spondiloartrit (SpA) grubu hastalıklar yani ankilozan spondilit (AS), psoriatik artrit (PsA), reaktif artrit (ReA), enteropatik artrit ve farklılaşmamış form dahil tüm alt gruplarda sıklıkla görülebilen klinik bir tablodur. Daktilit PsA’nın ayırt edici özelliklerinden biridir. Spondiloartritler (SpA)

Tablo 1. Daktilit formları

Enfeksiyon	Tutulum tipi
<i>Tüberküloz</i>	<i>Yumuşak dokuya uzanan osteomiyelit</i>
<i>Fungal</i>	<i>Osteomiyelit</i>
<i>Sifiliz</i>	<i>Osteomiyelit</i>
<i>Lepa</i>	<i>Osteomiyelit</i>
<i>Blistering distal daktilit</i>	<i>Parmak veya ayak parmağının distal kısmının volar yüzeyinin ön yağ yastığının enfeksiyonu</i>
İnflamatuar	
<i>Spondiloartrit</i>	<i>Fleksör tenosinovit</i>
<i>Sarkoidoz</i>	<i>Falanksları ve komşu yumuşak dokuyu invaze eden kazeifiye olmayan granulomlar</i>
<i>Orak hücreli daktilit</i>	<i>Kemik iliği enfarktüsü</i>

grubu içinde yer alan PsA, psoriazise, %40'a varan oranda (%5-40) eşlik eden bir hastalıktır. Genelde deri bulguları eklem tutulumundan ortalama 10 yıl erken başlar. Temel klinik özellikleri, inflammatuar sinovit (artrit), entezit, daktilit, tendinit ve psoriasis birlikteliğidir. Farklı çalışmalarda oranlar değişmekle birlikte, daktilit, PsA hastalarının %30-50'sinde görülür. Genellikle hastalığın erken döneminde ve bazen uzun süre tek klinik bulgu olarak karşımıza çıkar. Daktilitin ayak parmaklarında daha fazla olması 'derin Koebner fenomeni' denebilecek bir mekanik travmanın tetikleyici olduğunu düşündürmektedir. Sıklıkla tırnak tutulumu ve osteolizis de eşlik eder. PsA'da hastalık şiddeti ile ilişkili olup varlığı daha fazla eklem hasarına yol açar.

Anamnez alırken sadece var olan eklem yakınmaları değil, aynı zamanda geçmiş öyküdeki artrit de sorgulanmalı ve eklem şişliğinin daktilit benzeri olup olmadığının da ayrıntılı bir şekilde anlaşılması ayırıcı tanıları için zorunludur. Akut daktilit tanısı

fizik muayene (FM) ile rahatlıkla konulabilir. Etkilenen tendon boyunca şişlik, hassasiyet, ağrı bulunduğu eklem hareket kısıtlılığı vardır. Diğer eklemlerle kıyaslandığında asimetrik görünüm dikkati çeker. FM, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile aynı özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olduğundan, klinik tanı için görüntüleme değerlendirmesi yapılması gerekmez. Ancak konvansiyonel grafi, MRG ve ultrasonografi (USG) teşhis ve takipte kullanılabilir. USG ile ekstrakapsüler inflammatuar değişiklikler değerlendirilebilir. İlginç olarak USG'de fleksör tendon insersiyonlarındaki küçük eklem entezofitleri, PsA'ya bağlı tenosinovit de gösterilmiştir. Ancak RA ile ilişkili tenosinovitli hastalarda gösterilememiştir. Daktilitin şiddeti için objektif bir skorlama yapmak güç olduğundan, Leeds daktilit indeksi gibi pek çok yöntem kullanılmıştır.

Daktilit tedavisinde steroid olmayan antiinflammatuar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroid (KS) enjeksiyonları, konvansiyonel sentetik hastalık

modifiye edici ilaçlar (csDMARD), biyolojik (bDMARD) ve hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) tedavileri kullanılabilir. Çoğu vakada bDMARDS ile karşılaştırıldığında, tek başına csDMARDS daha az etkilidir. Tofacitinib gibi tsDMARD'ların daktilit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.

GRAPPA'nın önerilerine göre, birinci basamak tedavi olarak NSAİ'ler ve KS kullanır. Dirençli vakalar için metoreksat (MTX) ve/veya tümör nekroz faktörü inhibitörleri (TNFi), IL-12/23 inhibitörleri (IL-12/23i), IL-17 inhibitörleri, CTLA4-Ig, Janus kinaz inhibitörleri, fosfodiesteraz 4 inhibitör (PDE4i) önerilir. Bir biyolojik ajana örneğin TNFi'ye yetersiz cevapta farklı bir yolağa etkili ilaca (örneğin IL-12/23i) geçilmesi önerilir.

Daktilit ayırıcı tanısında ipuçları

1. İnflamatuar bel ağrısı
2. Psoriasis lezyonunun varlığı
3. FM'de pitting dahil deri ve eklerinin muayene edilmesi
4. Aile hikayesinin araştırılması
5. Şüphe durumunda posteroanterior akciğer grafisinin değerlendirilmesi
6. Kilo kaybı, gece terlemesi, ateş, öksürük gibi semptomların sorgulanması

Kaynaklar

1. Carriero A, et al. Corticosteroid injection treatment for dactylitis in psoriatic arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021 Aug 28;13:1759720X211041864. eCollection 2021.
2. Olivieri I, et al. Dactylitis. In: FitzGerald O and Gladman D (eds) Oxford textbook of psoriatic arthritis. Oxford: Oxford University Press, 2019, pp. 117-122.
3. Olivieri I, et al. Dactylitis, a term for different digit diseases. Scand J Rheumatol. 2006 Sep-Oct;35(5):333-40.
4. Coates LC, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol. 2022 Jun 27;1-15. Online ahead of print.
5. Yadav AK, et al. Tuberculous Dactylitis in Adult A Case Report and Review of Literature. J Orthop Case Rep. 2020 Oct;10(7):72-75.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Eklem ve etrafındaki yumuşak doku elemanlarının inflamasyonu ve/veya enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkar.
2. Noninflamatuar sebepleri varsa da daha ziyade romatolojik hastalıklara işaret eder.
3. Romatolojik hastalıklara bağlı bir klinik tablo ise genellikle altta yatan hastalığa ait klinik ipuçları (örn. pitting) vardır.
4. Etiyolojik sebepler içerisinde PsA ön plana çıkmaktadır.

Prof. Dr. **Emel Gönüllü**

Plevral Efüzyon

Plevral efüzyon plevral aralıkta patolojik sıvı birikimidir. Üretilen ve emilen plevral sıvı miktarı 0.2 ml/kg/saattir. Toplam 1 saat içinde tüm sıvının değişimi gerçekleşir. Plevranın parietal kısmı plevral sıvının üretiminden ve çoğunun reabsorbsiyonundan sorumludur. Sol kalp yetersizliğinde ise kaynak visseral plevradır. Plevral sıvıda ayırıcı tanı Tablo 1’de gösterilmiştir.

Sistemik hastalıklarda efüzyon oranı yaklaşık %1’dir. Romatolojik hastalıklar içinde en sık romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozda (SLE) plevral efüzyon gözlenir. Ayrıca Sjögren sendromunda %1, mikst bağ dokusu hastalığında %6, ankilozan spondilitte %0.1-5, polimiyozit/dermatomiyozitte nadir, Wegener granulomatozunda %5-55, Churg-Strauss’ta %29, Behçet Hastalığında %1-5, sarkoidozda %0.7-10 ve dev hücreli arteritte nadir plevral efüzyon gözlenir.¹

Romatoid artritte plevral efüzyon genelde RA tanısından yıllar sonra saptanır ve plevral efüzyonda pH <7.20, glukoz <50 mg/dL, plevral sıvı/serum glukoz <0.5, plevral LDH >1000, RF titresi kandan daha yüksektir, kompleman düşüktür. Fakat akut plevral efüzyonda bu değerler normal olabilir. Genelde RA ile ilişkili plevral efüzyonda tedavi gerekmez fakat bazen tekrarlayan torasentez gerekebilir.

Sistemik lupus eritematozda %30-50 hastada semptomatik plevral efüzyon vardır ve %5 hastada plevral efüzyon başvuru semptomudur.

Tablo 1. Plevral efüzyon ayırıcı tanısı¹

<i>Transuda-Eksuda ayırımında Light kriterleri kullanılmaktadır. En az 1 şart varlığında eksuda düşünülür.</i> <i>Plevral efüzyon protein/serum proteini >0.5, Plevral efüzyon LDH >200 IU, Plevral efüzyon LDH/Serum LDH >0.6</i>	
Transuda	Eksuda
<i>Konjestif kalp yetersizliği</i> <i>Hepatik siroz</i> <i>Pulmoner embolizm</i> <i>Miksödem</i> <i>Sarkoidoz</i>	<i>Maligniteler</i> <i>Plevral alanda enfeksiyon</i> <i>Pulmoner embolizm</i> <i>Gastrointestinal hastalık</i> <i>Romatolojik hastalıklar</i> <i>(RA, SLE, Sjögren sendromu, Amiloidoz, Wegener Granulomatozu, Sistemik skleroz)</i> <i>Lenfanjiyoleiomyomatosis</i> <i>Meigs Sendromu</i> <i>İlaçlar</i> <i>Radyasyon uyarılmış</i> <i>Hemotoraks</i> <i>Şilotoraks</i>

Plevral sıvıda ANA yüksekliği ve düşük kompleman saptansa da aynı bulgular lenfomalarda da saptanabilir. Çoğu olguda efüzyon NSAİİ ve kortikosteroide iyi yanıt verir.² Resim 1'de SLE tanılı bir hastanın PA Akciğer grafisinde bilateral plevral efüzyon görülmektedir.

Plevral Efüzyon Tanısında İpuçları

1. Plöritik göğüs ağrısı, öksürük ve nefes darlığı gibi yakınmaları olan romatolojik hastalığı olan kişilerde

plevral efüzyondan şüphelenilmelidir.

2. Hastalara sistemik muayene ve dikkatli bir solunum muayenesi yapılmalı ve PA akciğer grafisi çekilmelidir.
3. Plevral sıvı örnekleme etiyolojinin ortaya çıkarılmasında önemli bir araştırmadır.

Kaynaklar

1. Jany B, Welte T. Pleural Effusion in Adults-Etiology, Diagnosis, and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2019;116: 377-386.
2. Villena Garrido V, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update. Arch Bronconeumol. 2014;50: 235-249.



Resim 1. Sistemik lupus eritematozlu bir hastada bilateral plevral efüzyon

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Romatolojik hastalıklara plevral efüzyon eşlik edebilir.
2. Hasta sistemik hastalığın diğer bulgularıyla birlikte değerlendirilmelidir. Anamnez, fizik muayene, PA akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri dışında transuda-eksuda ayırımı ve göğüs hastalıkları radyoloji uzmanlarıyla iş birliği içinde çalışma planlanmalıdır.

Prof. Dr. **Emel Gönüllü**

Perikardit

Sistemik inflamatuvar hastalıklar kalpte perikardı perikardit ve perikardiyal efüzyon şeklinde, miyokardı miyokardit, kardiyomiyopati, ritm ve iletim bozukları şeklinde, koroner arterleri iskemik kalp hastalıkları ve endokardı valvüler hastalık ve trombüs şeklinde tutmaktadır.

Başlıca sistemik inflamatuvar hastalıklar bağ dokusu hastalıkları, vaskülitler ve granulomatoz hastalıklardan oluşmaktadır. Bu hastalıklar nadiren perikarditle prezente olur. Perikardit çoğunlukla EKG/Ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonansda tesadüfen bulunsa da ateş, plöritik göğüs ağrısı, hemodinamik instabilite, nadiren kardiyak tamponad ve konstriktif perikardit de olabilir. Hemodinamik olarak unstabil olanlarda perikardiyosentez ya da perikardiyotomi ile drenaj gerekir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve kolşisin ilk tercih olarak kabul edilir. Sistemik lupus eritematoztaki perikardiyal efüzyon çoğunlukla asemptomatiktir. Perikardiyal sıvı analiz edilebilirse, ANA, çekirdek ihtiva eden fagositik hücreler, düşük kompleman, immün kompleksler görülebilir. Perikardit sıklıkla SLE aktif olduğunda ve diğer serozit tipleriyle (plevral efüzyon), asitle birlikte olabilir. Gidişat genelde benignedir, NSAİ ve kolşisine yanıt vermeyenlerde steroid kullanılabilir. Çoğu perikarditli romatoid artritli (RA) hastada RF pozitifdir. Tedavi hedefi RA'nın kontrolüdür. Semptomatiklerde NSAİ ve kolşisin verilebilir. Erişkin başlangıçlı Still

hastalarının 1/32'sinde perikardiyal efüzyon, sistemik sklerozlu hastaların %7-20'sinde perikardit eşlik eder. Dermatomyozit/polimiyozitli hastalarda diğer bağ dokusu hastalıklarına nazaran daha az gözlenmesine rağmen görülür. Mikst bağ dokusu hastalıklarında %10-30 hastada görülmekle birlikte, Sjögren'de de eşlik edebilir. Sarkoidozda da hafif-orta dereceli perikardit eşlik edebilir. Küçük-orta damar vaskülitlerinde daha sık, büyük damar vaskülitlerinde daha nadir perikard tutulumu vardır. Behçet hastalığında perikardit nadir de olsa rapor edilmiştir. FMF'li hastalarda perikardit bazen rekküren olsa da sıklıkla kendini sınırlar.¹

Perikardiyum çift katlı bir boşluktan oluşmaktadır. Kalbe mekanik koruma sağlar, kalple çevre dokular arasında sürtünmeyi azaltır. Kalbin genişlemesini kontrol eder. Perikardın bu fonksiyonları normalde visseral perikardiyum tarafından üretilen 25-50 ml sıvı ile sağlanır. Perikardiyal tutulum sıklıkla sistemik hastalığın aktivitesini yansıtır, sistemik tutulumun belirti ve bulgularıyla birlikte olabilir. Perikardiyal efüzyonlar viral/idiyopatik olgularda daha sık ve daha fazla olarak saptanmaktadır. Perikardit halsizlik, ateş, kilo kaybı, eklem semptomları, cilt bulguları, alopesi, mukokutanöz ülserler, göz kuruluğu ile birlikte görülürse ön planda eşlik eden romatolojik hastalık varlığı düşünülür. Serolojik olarak ön planda ANA ve RF istenir. Yüksek titre ANA pozitifliği $\geq 1/640$ otoimmün hastalığı düşündürürken, $\leq 1/80$ genelde nonspesifiktir.²

Perikardit akut perikardit, subakut perikardit ve kronik perikardit olarak ayrılır. Akut perikardit nedenleri

Tablo 1'de gösterilmektedir.³

Enfeksiyöz Nedenler	Nonenfeksiyöz nedenler
	<i>Maligniteler</i>
	<i>Romatolojik Hastalıklar (SLE, RA, Behçet hastalığı)</i>
	<i>Metabolik (Üremik, Miksödem)</i>

Tablo 1. Akut Perikardit Nedenleri

Perikardit Tanısında İpuçları

1. Perikardit çoğunlukla radyografik tetkiklerde tesadüfen bulunur.
2. Kliniği belirgin olanlarda ateş, plöritik göğüs ağrısı, hemodinamik instabilite, nadiren kardiyak tamponad ve konstriktif perikardit de görülebilir.
3. Perikardiyal efüzyon idiyopatik/viral kaynaklı patolojilerde daha sık ve daha çok miktardadır.

Kaynaklar

1. UpToDate. [cited 11 Jun 2022]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/pericardial-involvement-in-systemic-autoimmune-diseases>
2. Imazio M. Pericardial involvement in systemic inflammatory diseases. Heart. 2011;97: 1882-1892.
3. Dababneh E, Siddique MS. Pericarditis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Romatolojik hastalıklar nadiren perikarditle prezente olmaktadır.
2. Perikardit tedavisinde ilk seçilecek ilaçlar NSAİİ ve kolşisindir. Dirençli olgularda kortikosteroidler kullanılır.
3. SLE'de perikardit sıklıkla asemptomatiktir, RA'da perikardiyal efüzyonun tedavisi RA'nın kontrolüdür.

Prof. Dr. **Emel Gönüllü**

Serozit

Plevra, perikard veya periton inflamasyonu serozit olarak adlandırılır. Serozit seroz dokuların inflamasyonudur. Sıklıkla efüzyon olarak prezente olur. Serozitin nedenleri başlıca enfeksiyöz, neoplastik ve romatolojiktir. Etiyolojisi belli olmayan durumlarda idyopatik serozit tanısı konur. Bağ dokusu hastalıklarından romatoid artrit %5-20, SLE %17-60 oranında plevral patolojiyle prezente olur.¹

Plevral, perikardiyal, peritoneal boşluklar seroza denilen tek katlı mezotel hücrelerinden meydana gelmiştir. Normalde bu boşluklar küçük miktarda sıvı içerir ve kollapstadır. Az miktardaki sıvı yüzeylerin birbiri üzerinde kaymasını sağlamak içindir. Yüzeyler (plevra) her respirasyon, (perikard) her kalp atımı, (periton) intestinal peristaltizmde birbiri üzerinde kaymaktadır. Hastalık durumlarında bu boşluklarda daha fazla miktarda sıvı, efüzyon birikmektedir. Bu serozal efüzyonlar transuda ve eksuda diye ayrılmaktadır. Transuda hidrostatik ve/veya onkotik basınçlardaki dengesizliklerden kaynaklanmaktadır. Sık nedenler kalp yetmezliği, siroz ve nefrotik sendromdur. Eksuda ise mezotelyumdaki hasardan meydana gelir ve pnömoni, malignite, lupus, romatoid artrit, pulmoner infarkt ve travmada meydana gelir.²

Sistemik hastalıklardaki serozitin ayırıcı tanısı Tablo 1’de gösterilmiştir.³

Tablo 1. Sistemik Hastalıklarda Serozite Neden olan Hastalıklar

Sarkoidoz
Romatoid Artrit
Sistemik Lupus Eritematoz
Sistemik Skleroz
Polimiyozit
Mikst Bağ Dokusu Hastalığı
Sjögren Sendromu
Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı
Vaskülit (EGPA, GPA)
Behçet Hastalığı
Periyodik Ateş Sendromları (FMF, TRAPS)

Serozit tanısında ipuçları:

1. Serozal dokuların inflamasyonu serozittir.
2. Serozite neden olan hastalıkların ayırıcı tanısında hastalıkların diğer klinik, laboratuvar bulgularını da değerlendirmek gereklidir.
3. Romatolojik hastalığın klinik aktivasyonu ile birlikte görülebilir. Romatolojik hastalığın seyrinde ya da diğer komorbiditeye neden olan hastalıklarla birlikte olabilir.

Kaynaklar

1. Roy MTHM, Et al. Idiopathic recurrent serositis-Off the beaten track. Respir Case Rep. 2021;9: e0859.
2. Cibas ES, Ducatman BS. Pleural, pericardial and peritoneal fluids. Cytopathology; diagnostic principle. China: Elsevier (2009):129-153.
3. De Mulder P, et al. Extrapulmonary sarcoidosis primarily presenting as cholestatic liver disease. BMJ Case Rep. 2019;12(12):e232618.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Seroziti olan hastalarda başta sistemik lupus eritematozus olmak üzere romatolojik hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır.
2. İyi bir anamnez ve fizik muayene en önemli ayırıcı tanı yöntemidir.

Doç. Dr. **Ferhat Balgetir**
Prof. Dr. **Süleyman Serdar Koca**

Optik Nörit

Klinik: Optik nörit (ON) akut, inflamatuvar, demiyelinizan bir durumdur (Tablo 1). Tipik ON'li hastanın şikâyetleri; ani tek taraflı görme kaybı (nadiren iki göz aynı anda etkilenebilir), göz ve göz etrafında göz hareketleriyle artan ağrı, frontal ağrı, göz küresinde hassasiyet ve semptomların egzersizle veya sıcak ortamlarda artması (bu durum Uhthoff fenomeni olarak bilinir) şeklinde sıralanabilir. ON multipl sklerozlu (MS) hastaların %15-20'sinin ilk belirtisidir.

Bulgular: ON oftalmoskopik bulgularına göre 3 alt gruba ayrılır (Tablo 1). Retrobülber nöritte optik disk normal iken, diğerlerinde kabarıktır (Tablo 2). Görme keskinliği azalır. Renkli görme ve kontrast sensitivitesi azalır. Görme alanında santral skotom saptanır. Vakaların %70-80'inde tedrici düzelme gözlenir. Muayenede rölatif afferent pupil defekti izlenir. Sol optik nöritli hastada sağ göze ışık tutulmasıyla her iki gözde miyozis olurken hızlı şekilde sol göze ışık tutulduğunda sol optik sinirin iletiminin yavaşlamasıyla midriyazis olması durumu rölatif afferent pupil defektidir.

Tablo 1. Optik nöritte sınıflama

Oftalmoskopik sınıflama	Etiyolojik sınıflama
• Papillit • Retrobülber nörit • Nöroretinit	1. Primer ON • <i>Demiyelinizan hastalıklar: MS, NMOSD, MOGAD, izole ON (en sık)</i> 2. Sekonder ON • <i>Paraenfeksiyöz: Viral enfeksiyonlar, aşılama sonrası</i> • <i>Enfeksiyöz: Sinüzit, kedi tırmığı hastalığı, sifiliz, Lyme hastalığı</i> • <i>Diğer (sistemik, otoimmün): Sarkoidoz, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematoz</i>

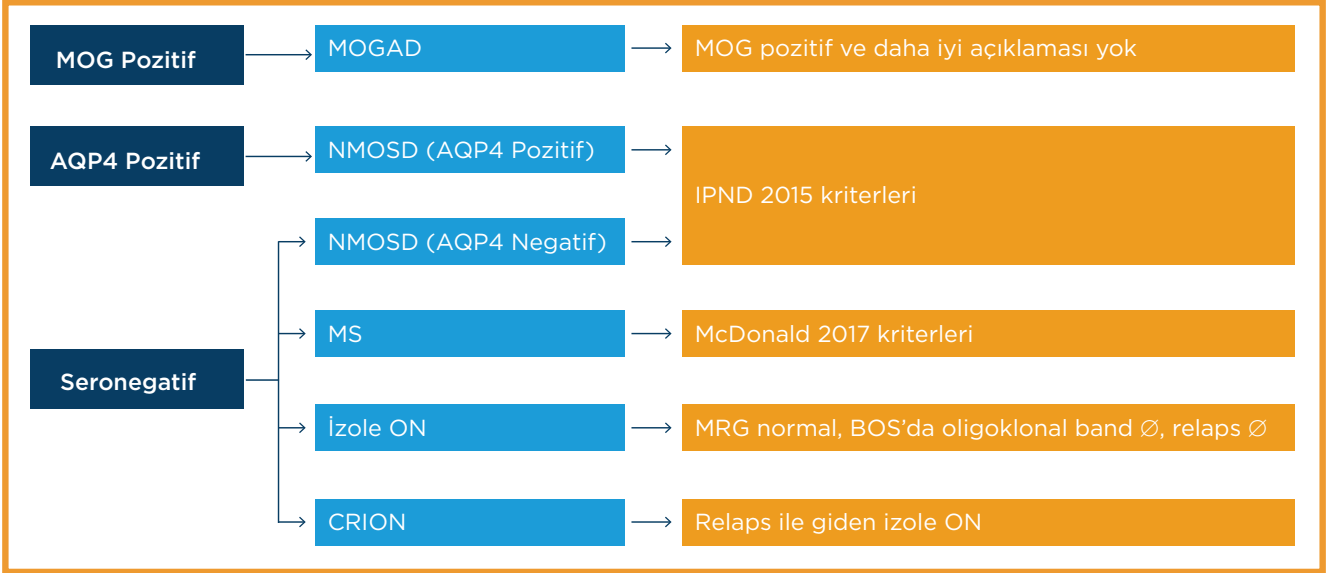
Tablo 2. Oftalmoskopik olarak sınıflandırılan ON'lerin farklılıkları

Papillit	Retrobülber nörit	Nöroretinit
• Disk hiperemik ve ödemli • Çocuklarda en sık görülen tip • Nedenler: Viral enfeksiyon ve aşılama sonrası (en sık), sifiliz, demiyelinizasyon (nadir) • Sıklıkla bilateral	• Normal disk • Erişkinde en sık görülen tip • Nedenler: Demiyelinizasyon (en sık neden), ethmoidit, Lyme hastalığı	• Diskte papillit + maküler yıldız görünümü • Nedenler: Kedi tırmığı hastalığı (en sık), viral enfeksiyonlar, Lyme hastalığı, sifiliz, idiyopatik • En az görülen tiptir. • Kendini sınırlar.

Tanı ve Değerlendirme: Optik nörit anamnez ve muayene ile değerlendirilebilen klinik bir tanıdır. Oftalmolojik muayene klinik değerlendirmenin ilk basamağını oluşturur. *Multiple skleroz (MS), neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein auto-antibodies associated disorder (MOGAD)* ON yapabilecek hastalıklardır (Şekil 1). Kontrastlı kraniyal ve orbital manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanının doğrulanmasını ve MS gelişme riskine karşı değerlendirme sağlar (Resim 1a ve 1b). Visual Evoked Potentials (VEP) yapılır. VEP'de P100 dalga latansında uzama optik sinirdeki yavaşlamış iletimi gösterir. Kraniyal MRG'de MS'i düşündüren demiyelinizan plaklar varsa (Resim 2a ve 2b) lomber

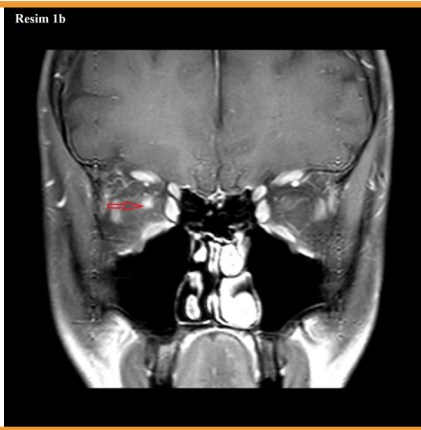
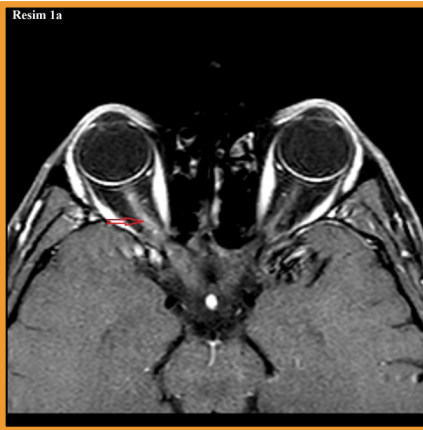
ponksiyon yapılarak oligoklonal bant (OKB) ve IgG indeksi bakılır. Bunun dışında anti-aquaporin 4 (AQP4) antikoru ve miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikoru istenir. Anti-aquaporin 4 (AQP4) antikoru pozitifliği NMOSD (eski adı Devic hastalığı ve nöromyelitis optika'ydı), Miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) antikoru pozitifliği MOGAD lehinedir.

İnflamatuvar romatizmal hastalıklardan sistemik lupus eritematoz (SLE) ve Sjögren sendromu (SjS) doğrudan SSS tutulumu yapabilen, ON yapabilecek bağ dokusu hastalıklarıdır. Ek olarak, SLE ve SjS'de demiyelinizan hastalıkların riski de yüksektir ve bu ikisinin demiyelinizan ON yapması olasıdır. Diğer taraftan, demiyelinizan hastalıklarda inflamatuvar



Şekil 1. ON'ye yol açan demiyelinizan hastalıkların sınıflandırılması

MOG: Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein antikor; MOGAD: MOG antikorla ilişkili hastalıklar;
NMOSD: Neuromyelitis optica spectrum disorder; AQP4: Anti-aquaporine 4 antikor; MS: Multipl skleroz;
ON: Optik nörit; CRION: Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme;
BOS: Beyin-omurilik sıvısı.



Resim 1a ve 1b: Kontrastlı Orbital MRG'de (1a aksial, 1b koronal kesit) sağ optik sinirde kontrastlanma izlenmektedir.



Resim 2a: T2-FLAIR aksiyel kesitte oklarla işaretlenen hiperintens demiyelinizan plaklar

Resim 2b: Kontrastlı T1 aksiyel kesitte oklarla işaretlenen kontrast tutulumu izlenen aktif demiyelinizan plaklar

Resimler Fırat Üniversitesi Nöroloji Ana Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.

romatizmal hastalık olmadan ANA (%6-28) ve ANCA (%6-18) pozitiflikleri oranının da yüksek olduğu akılda tutulmalıdır. Behçet hastalığında görülen inflamatuvar ON sıklıkla posterior üveit ile birlikte dir. Sarkoidoz sekonder inflamatuvar ON nedenlerindendir ve kortikosteroid tedavisine çok duyarlı, iyi yanıtlıdır. Ancak, uzun süreli immünosupresyon yapılmazsa relaps olasılığı yüksektir.

ON Tedavisi: Atak ile başvuruda 3-5 gün 1 g/gün i.v. metilprednizolon verilir, takip eden 10 gün 1 mg/kg oral metilprednizolon tedavisi önerilir. İnflamatuvar veya demiyelinizan ON'lerde yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile ON atağı kontrol altına alınamazsa plazmaferez veya siklofosfamid tedavisi başlanabilir. Plazmaferez gūnaşırı toplam 5 seans yapılır, plazmaferez günü kortikosteroid uygulaması işlem sonrasına bırakılır. Yüksek doz kortikosteroid, plazmaferez veya siklofosfamid ile akut atağın kontrol altına alınabildiğı hastaların idame tedavisinde rituksimab, mikofenolat mofetil veya azatioprin kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Petzold A, Plant GT. Diagnosis and classification of autoimmune optic neuropathy. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):539-45.
2. Ducloyer JB, et al. Optic neuritis classification in 2021. Eur J Ophthalmol. 2021 Jul 3:11206721211028050

Prof. Dr. **Ayten Yazıcı**

Romatolojide Ani Görme Kaybı

Yapabilecek Hastalıklar, Tanısal Yaklaşım, Tanı İpuçları ve Tedavi

Hastalar için ürkütücü bir deneyim olan ani görme kaybı bir veya iki gözü etkileyen oftalmik acillerden biridir. Görme kaybı 24 saatten uzun sürmüştse akut persistan görme kaybından bahsedilmektedir. Ani görme kaybına neden olan pek çok oftalmolojik patoloji vardır (Tablo 1). Tanının hızla konup tedavinin erken başlanması görmenin geri kazanılması için çok önemlidir. Görme kaybının süresi, gelişim hızı, tek veya çift taraflı olması, kalıcı veya geçici olması, ağrının olup olmaması ve hastanın tıbbi öyküsü (sistemik hastalık ve ilaç) ayırıcı tanı hakkında fikir sahibi olmamıza yardımcı olur. Mesela ağrılı görme kaybında akut glokom krizi, üveit, optik nörit ön planda düşünülürken ağrısız görme kaybında amorozis fugax, santral retinal arter tıkanıklığı, santral ven tıkanıklığı, iskemik optik nöropati, retina dekolmanı akla gelmelidir (Şekil 1). Yine tek taraflı birkaç dakikalık görme kaybı amorozis fugax için tipikken migren, iskemik optik nöropati, dev hücreli arterit (DHA) ve sistemik lupus eritematoz (SLE) ile ilişkili retinal vaskülit daha çok bilateral olma eğilimindedir.

Romatolojik hastalıklarda hafif bir episkleritten belirgin görme kaybına kadar geniş bir yelpazede göz tutulumu görülebilir. Otoimmün hastalıklarda vaskülit ve/veya tromboz nedeniyle retinal arter oklüzyonu ortaya çıkabilmektedir. DHA, SLE,

poliarteritis nodoza, eozinofilik granülomatoz polianjiitis (EGPA), granülomatoz polianjiitis (GPA), Takayasu arteriti, antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) retinal arter oklüzyonu etiyolojisinde rol alabilecek romatolojik hastalıklardır.

Gözün inflamasyonu ile seyreden üveit ağırlı bir tablo olup en sık enfeksiyöz etkenler ve otoimmün hastalıklar nedeniyle karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Ani Görme Kaybı Nedenleri

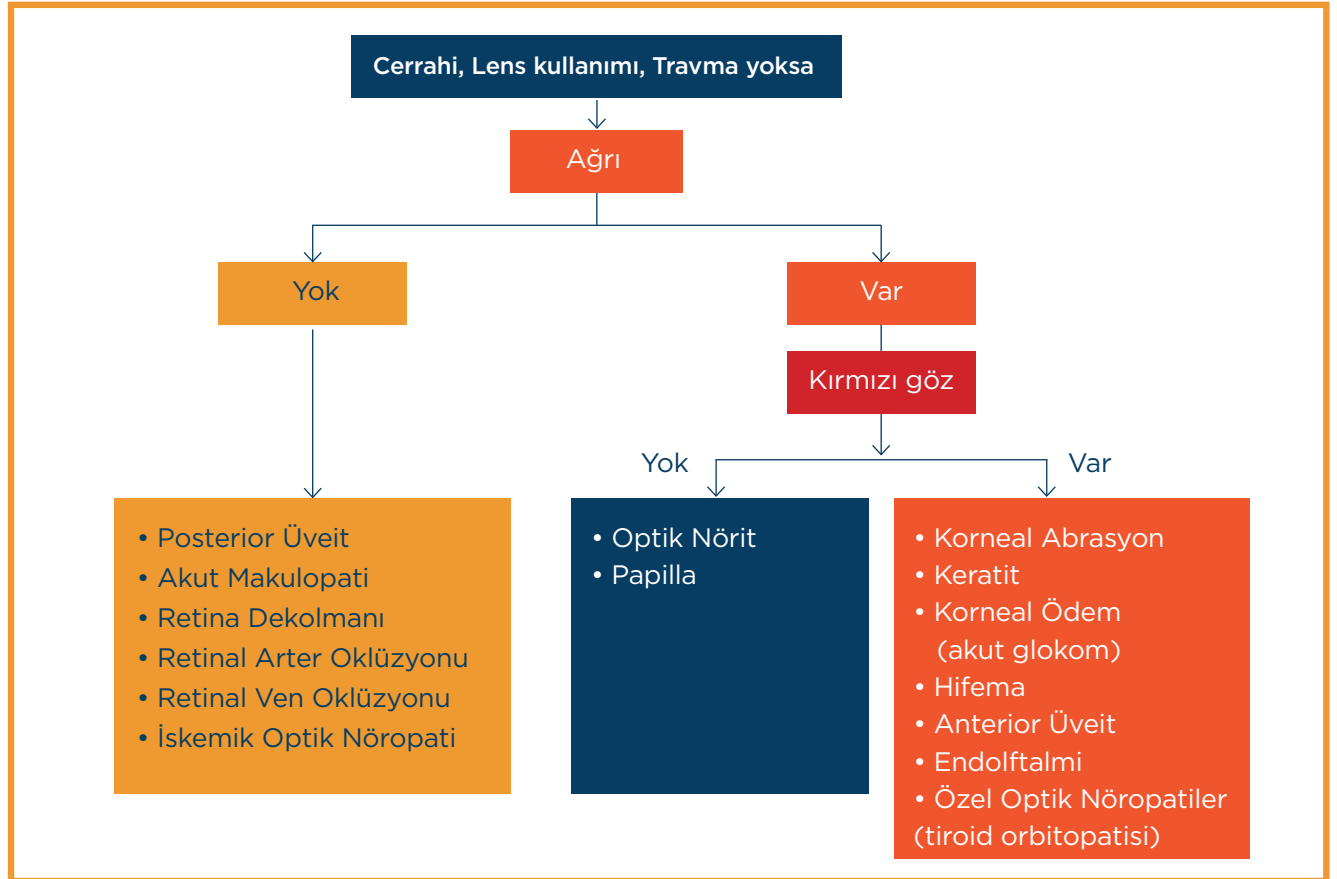
Santral Retinal Arter Oklüzyonu	
<i>Sistemik Hastalıklar</i>	<i>Hiperlipidemi, DM, HT, kalp kapak hastalığı, bunlara bağlı emboli</i>
<i>Romatolojik Hastalıklar</i>	<i>Vaskülitler (DHA, GPA, EGPA), SLE, AFAS, PAN, Sarkoidoz</i>
<i>Hematolojik hastalıklar</i>	<i>Lösemi, Lenfoma, Hemoglobinopatiler (Orak hücreli anemi), Trombofili</i>
<i>Nadir Nedenler</i>	<i>Fabry hastalığı, Marfan sendromu, Nefrotik sendrom, Migren, İlaçlar (oral kontraseptifler, kokain..)</i>
Üveit	
<i>Enfeksiyöz</i>	<i>CMV, HSV, Batı Nil virüsü, Ebola virüsü, Toxoplazma, Sifiliz, Tüberküloz,</i>
<i>Otoimmün</i>	<i>Vaskülitler (Behçet Hastalığı, Kawasaki, PAN, GPA), Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, Sarkoidoz, Jüvenil idiyomatik artritis</i>
<i>İlaçlar</i>	<i>Bifosfonatlar, Rifabutin, Cidovir, kanser immünoterapiler</i>
Santral Retinal Arter Oklüzyonu	
	<i>DM, HT, Sigara, Aterosklerotik koroner kalp hastalığı</i>
Retina Dekolmanı	<i>Kronik hastalıklar</i>
Akut Makülopati	<i>Kronik hastalıklar</i>
Optik Sinir Lezyonları	
İskemik optik nöropati	<i>Ateroskleroz, HT, koagülopatiler, perioperatif iskemi</i>
Optik Nörit	
<i>Enfeksiyöz</i>	<i>VZV, CMV, EBV, HIV, Coxsaki virüs, Toksoplazma, Bartonella, Sifiliz, Lyme hastalığı, Histoplazma</i>
<i>İnflamatuar</i>	<i>Paraneoplastik, Multiple Skleroz, SLE, Sjögren Sendromu, Sarkoidoz, Vaskülitler (DHA, GPA)</i>
<i>İlaçlar</i>	<i>Sildenafil, Amiodarone, İnfliksımab, İmmün checkpoint inhibitörleri</i>
Enfeksiyöz	<i>Varicella zoster, Toxoplazma, Bartonella, Sifiliz, Lyme hastalığı</i>
İnflamatuar	<i>Paraenfeksiyöz, Paraneoplastik, Multiple Skleroz, Sarkoidoz, Sjögren Sendromu, SLE, Vaskülitler (DHA, GPA, Behçet hastalığı)</i>

DM: Diabetes mellitus; HT: Hipertansiyon; DHA: Dev hücreli arterit; GPA: Granülomatoz polianjiit, EGPA: Eozinofilik granülomatoz polianjiit; SLE: Sistemik lupus eritematoz; AFAS: Antifosfolipid antikor sendromu; PAN: Poliarteritis nodoza; VZV: Varicella zoster virüsü; CMV: Sitomegalovirüs; EBV: Epstein bar virüsü; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

Enfeksiyöz nedenler granülomatoz üveite neden olurken otoimmün nedenlerde, vaskülitlerde nongranülomatoz üveit görülmektedir. Üveitin sık görüldüğü Behçet hastalığında gözün tüm katmanları tutulmakta ve ön üveitin yanı sıra posterior üveit, panüveit ve retinal vaskülit görülebilmektedir. Optik nöropatiler açısından bakıldığında optik nöritin daha çok genç hastalarda, iskemik optik nöropatilerin ise yaşlılarda daha sık olduğu görülmektedir. Mesela yaşlılarda görülen DHA santral retinal arter oklüzyonunun yanı sıra iskemik optik nöropatiye de neden olabilmektedir.

Ani görme kaybı olan hastaların çoğu göz hastalıkları uzmanına başvurmaktadır. Göz hastalıkları tarafından romatolojiye

yönlendirilen bu hastalarda ayırıcı tanı açısından öykü ve fizik muayenede romatolojik patolojilere ait bulguların sorgulanması ve dikkatli bir fizik muayenenin yapılması gerekmektedir. Yaşlı bir hastada yeni başlayan şakak/ baş ağrısı DHA için yol gösterici olurken genç erkek hastada tabloya oral aft, genital ülser, eritema nodozumun eşlik etmesi Behçet hastalığı için uyarıcı olmalıdır. Yine genç bir kadın hastada SLE'nin bulgularıyla ilgili detaylı bir sorgulama tanı koymayı kolaylaştıracak ve tedaviye yön verecektir. Bağ dokusu hastalıkları veya antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitlere özgü bulguların varlığında otoantikorlarla birlikte diğer tutulumlara yönelik laboratuvar



Şekil 1. Ani Görme Kaybı Ayırıcı Tanısı için Algoritma

ve görüntüleme yöntemleri istenmelidir. Büyük damar vaskülitini düşündüğünde BT/MR anjiyografi tanıyı destekleyebilir.

Ani görme kaybı geliştiğinde tanıya ulaşabilmek, tedaviyi planlamak ve tedavi yanıtını değerlendirmek için göz hastalıkları uzmanlarıyla birlikte çalışmak önemlidir. Çoğu hasta göz hekimi tarafından yönlendirilse de takip sırasında romatoloji hastalarında da görme kaybı olabileceği ve bu aşamada gözdeki patolojinin aydınlatılabilmesi için hastanın göz hekimi tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Romatolojik hastalıklarla ilişkili görme kaybı ile gelen hastada altta yatan hastalığa bağlı olarak hızlı karar verip steroid ve immünosupresif tedavilerin başlanması görme kaybının kalıcı olmasını engellemek için yanı sıra diğer sistem tutulumlarının tedavisi ve önlenmesi açısından da önemlidir.

Ani görme kaybı yapan nedenlerde de ayırıcı tanı için ipuçları şöyle sıralanabilir:

1. Görme kaybının süresi, gelişim hızı, tek veya çift taraflı olması, kalıcı veya geçici olması, ağrının olup olmaması ve hastanın tıbbi öyküsü ayırıcı tanı açısından önemlidir.
2. İyi bir romatolojik sorgulama ve fizik muayene altta yatan hastalık hakkında ipucu verecektir.
3. SLE ve vaskülitlere özgü bulguların varlığında otoantikörlerle birlikte diğer tutulumlara yönelik laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri istenmelidir.

Kaynaklar

1. Hayreh SS. Central retinal artery occlusion. Indian J Ophthalmol. 2018;66(12):1684-94.
2. Petris CK, Almony A. Ophthalmic Manifestations of Rheumatologic Disease: Diagnosis and Management. Mo Med 2012;109(1):53-8.
3. Bennett JL. Optic Neuritis. Continuum (Minneapolis). 2019;25(5):1236-64.
4. Leveque T. Approach to the adult with acute persistent visual loss. In: UpToDate, Gardiner MF (ed). UpToDate, (Accessed on Feb 9,2021)

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Ani görme kaybı oftalmolojik bir acildir.
2. Persistan görme kaybında 24 saatten uzun süren bir görme kaybından bahsedilir.
3. Gözle ilgili farklı patolojiler görme kaybına yol açabilir. Romatoloji pratiğinde en sık üveit, retinal arter oklüzyonu ve optik nöropati görme kaybına yol açar.
4. En sık görme kaybı görülen romatolojik hastalıklar vaskülitler (Behçet hastalığı, DHA), SLE, Sjögren ve AFAS'tır.
5. Bu hastalarda kalıcı görme kaybını önlemek için tanıyı koyup hızla kortikosteroid ve immünosupresif tedavilerin başlanması kalıcı görme kaybının engellenmesi için önemlidir.

Doç. Dr. **Ferhat Balgetir**
Prof. Dr. **Süleyman Serdar Koca**

Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES)

Tanım:

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), akut/subakut başlangıçlı nörolojik semptomlar ve arka beyin bölgelerine yerleşik subkortikal vazojenik beyin ödemiyle karakterize, geçici bir klinik tablodur. İlk kez Hinchey ve ark. tarafından 1996'da PRES terimi ortaya atılmış ve günümüzde kullanılmaktadır. Ancak, beyin ödemi her zaman beynin beyaz cevheri ve arka beyin bölgelerine sınırlı değildir ve her zaman geri dönüşlü değildir.

Patogenez:

Patofizyolojisi tam olarak belirlenememiştir. Ancak düzensiz serebral otoregülasyon ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. PRES'in heterojen doğası gereği farklı klinik durumlarda farklı mekanizmalar etiyolojik olarak önemli olabilir.

Yüksek kan basıncı ve serebral otoregülasyonun bozulmasıyla oluşan serebral hiperperfüzyon ve arteriyel hidrostatik ödem gelişimi kabul gören patojenik teoridir. Ani gelişen hipertansiyona sekonder gelişen serebral vasküler spazm sonrasında özellikle sınırlı arteriyel beslenmesi olan alanlarda oluşan sitotoksik ödem

gelişmektedir. Ancak, hastaların %15-20'si normotansif veya hipotansiftir. Endotel disfonksiyonu özellikle preeklampsi ve sitotoksik tedavilerle ilişkili vakalarda PRES'in patofizyolojisinde yer almaktadır. Posterior fossanın kısıtlı

sempatik innervasyonu nedeniyle, arka beyin bölgeleri, PRES için daha yatkın bölgelerdir. PRES saptanan hastaların yarısından fazlasında, inflamatuvar hastalıklar tanısı mevcuttur (Tablo 1). Böbrek yetmezliği, kan basıncında dalgalanmalar ve immünosupresiflerin kullanımı PRES gelişimini tetiklemektedir. İmmünosupresif kullanımının ilk günlerinde görülmektedir. Ancak, aylar sonra da görülebilir, kan ilaç düzeyi normalken de PRES oluşabilir.

Tablo 1. PRES gelişimi için riskli hastalar

Böbrek yetmezliği
Kan basıncında dalgalanmalar
İnflamatuvar hastalıklar
Sistemik lupus eritematoz
Sjögren sendromu
Sistemik skleroz
Romatoid artrit
Poliarteritis nodoza
Granulomatoz polianjiit (Wegener granulomatozu)
Crohn hastalığı ve ülseratif kolit
Primer sklerozan kolanjit
Kriyoglobülinemi
İmmünosupresif ve sitotoksik ilaçların kullanımı
Takrolimus
Bevacizumab
Sunitinib
Sorafenib
Preeklampsi ve eklampsi gibi obstetrik hastalıklar
Trombotik trombositopenik purpura
Hemolitik üremik sendrom

Klinik:

Hızlı ilerleyen baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, görme bozuklukları, konvülziyonlar gibi semptomlara yol açar (Tablo 2). PRES akut/subakut olarak saatler veya günler içerisinde gelişir.

Tanı:

PRES için yatkınlık oluşturabilen bir duruma sahip (Tablo 1) hastada ortaya çıkan akut nörolojik semptomlar (Tablo 2) PRES'i düşündürmeli ve tipik olarak tanıyı destekleyen beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır.

Tablo 2. PRES semptom ve bulguları

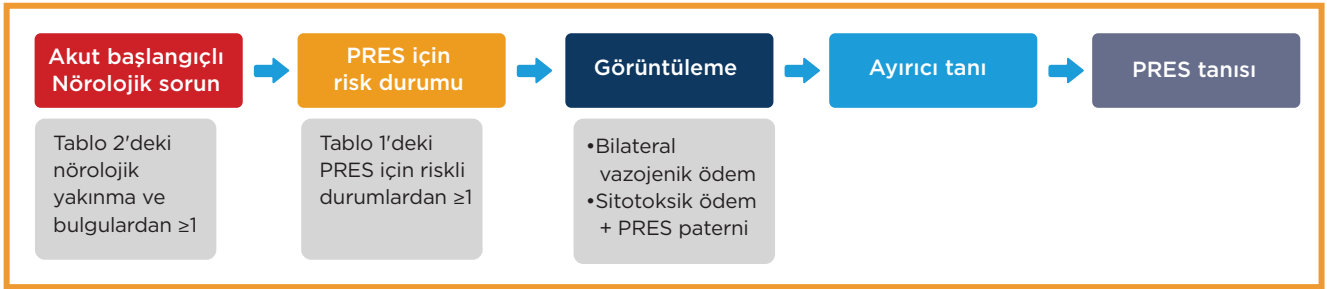
Semptom/bulgu	Sıklığı (%)	Açıklamalar
Ensefalopati	50-80	İlımlı konfüzyondan, derin stupora kadar değişen derecelerde ensefalopati PRES'e sıklıkla eşlik eder.
Baş ağrısı	~50	Baş ağrısı tipik olarak sabittir, lokalize değildir, orta ila şiddetlidir ve analjeziye yanıt vermez.
Konvülziyonlar	60-75	Nöbetler sıklıkla jeneralize tonik-klonik tiptedir fakat fokal olarak da başlayabilir. Daha az sıklıkla status epileptikusa yol açabilir.
Status epileptikus	5-15	
Görme bozuklukları	~30	Hemianopsi, görsel ihmal, aura, görsel halüsinasyonlar ve kortikal körlük olabilir.
Fokal nörolojik defisit	10-15	Hemiparazi veya afazi gibi fokal nörolojik defisit bulgularına yol açabilir. Ancak, spinal kord tutulumuna ait semptom ve bulgulara çok nadiren neden olabilir.

PRES: Posterior reversibl ensefalopati sendromu

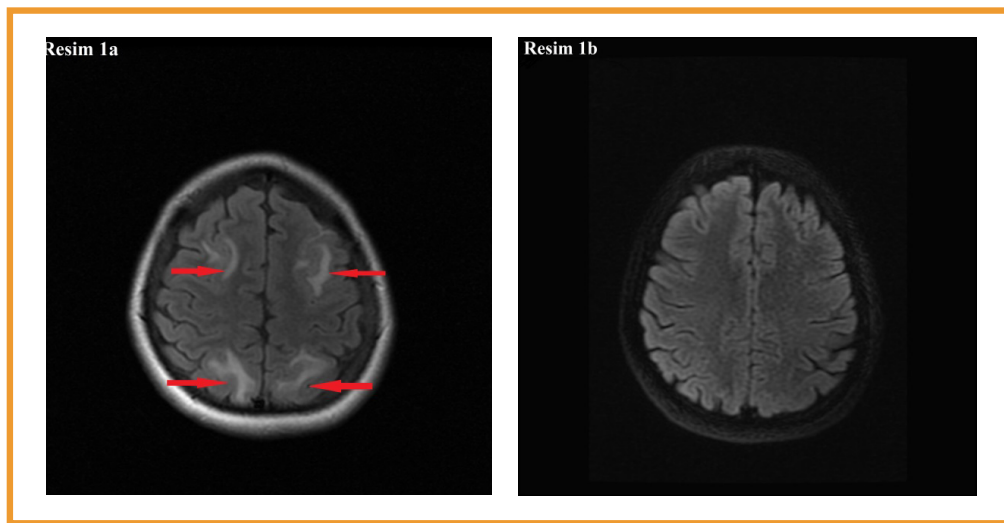
Bu yakınmalara yol açabilecek hastalıklar açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır (Tablo 3). Ensefalit, iskemik veya hemorajik serebrovasküler hastalıklar, demiyelinizan hastalıklar, baziller arter embolisi veya sinüs ven trombozu ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır (Şekil 1).

Nörogörüntüleme PRES tanısında esastır. Her durumda kontrastsız beyin MRG yapılması gerekirken, genellikle acil serviste yapılan ilk görüntüleme kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografidir (BT). PRES'in radyolojik bulguları BT taramalarında belirgindir fakat MRG'nin duyarlılığı daha yüksektir. Tipik bulgular

posterior serebral hemisferlerde, özellikle parieto-okspital bölgelerde bilateral beyaz cevherde ödem alanlarıdır (Resim 1a). Frontal, inferior temporo-okspital bileşke ve serebellum diğer sık etkilenen beyin bölgeleridir. Hastaların klinik bulgularının tipi ve şiddeti ile lezyonların yaygınlığı arasında genellikle bir korelasyon yoktur. Nöroradyolojik bulgular PRES'e özgü olmadığından lezyonların kısmen ya da tamamen düzeldiğini göstermek için nörogörüntüleme tekrarı gerekli olabilir. Tedaviyle nörogörüntüleme bulgularının günler ila haftalar içinde çözülmesi beklenir (Resim 1b).



Şekil 1. PRES için tanısal süreç



Resim 1a: Kraniyal MRG Axial FLAİR kesitte parieto-okspital bölgelerde bilateral beyaz cevherde ödem alanları (kırmızı oklar); **Resim 1b:** PRES tanısı olan hastanın 1 ay sonraki kontrol kraniyal MRG Axial FLAİR kesit (Normal kraniyal MRG bulguları)

Resimler Fırat Üniversitesi Nöroloji Ana Bilim Dalı arşivinden alınmıştır.

Tablo 3. PRES ayırıcı tanısı için ipuçları

Hastalıklar	PRES ile farkları
Enfeksiyöz ensefalit	Ateş, lökositoz, BOS kültür ve PCR ile gösterilebilir.
SSS vaskuliti	Subakut/kronik başlangıç, BOS pleositozu, görüntülemelerde beyin ödemi non-PRES paternindedir.
Akut demiyelinizan ensefalomiyelit	Ateş, atak öncesi viral enfeksiyon gibi tetikleyici faktör eşlik eder ve görüntülemelerde lezyon unilateraldir.
Malignensi	Subakut/kronik başlangıç, anormal BOS sitolojisi, kilo kaybı öyküsü, görüntülemelerde unilateral yerleşim ve zamanla lezyon regrese olmaz.
Ozmotik demiyelinizasyon sendromu	Sodyum veya glukoz düzeyleri bozukluklarının hızlı düzeltildiği hastalarda olur ve parieto-okspital lobları tercih etmez.
Progresif multifokal lökoensefelopati	Subakut/kronik başlangıçlıdır ve sıklıkla görüntülemelerde tutulum unilateraldir.

Tedavi:

Etiyolojik nedenin tedavisi ilk basamaktır. Hipertansiyonun ve olayı tetiklediği düşünülen faktörlerin (sitotoksik olaylar, immünosupresifler, sepsis vb) engellenmesi anahtar noktadır. Hızlı tanı ve tedavi yapıldığı durumlarda hastalar birkaç hafta içinde tamamen iyileşir. Ancak, tanı ve tedavinin gecikmesi durumunda status epileptikus, intrakraniyal kanama ve masif iskemik enfarkt oluşumu gibi komplikasyonlar sonrasında ciddi morbidite ve mortalite ile seyredebilmektedir. Tedavi eden klinisyenler PRES için risk faktörlerinin varlığında (hipertansiyon, gebelik, inflamatuvar hastalık, sitotoksik tedavi vb.) yüksek klinik şüpheyne sahip olmalı, nörolojik sendromu tanımalı ve beyin MRG ile PRES'i değerlendirmelidir.

Kaynaklar

1. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol.* 2015;14(9):914-925.
2. Gewirtz AN, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(3):19.
3. Parasher A, Jhamb R. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): presentation, diagnosis and treatment. *Postgrad Med J.* 2020;96(1140):623-628.

Dr. **Melis Mutlu**
Prof. Dr. **Bünyamin Kısacık**

Latent Tüberküloz

Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI), sağlıklı bir kişide (tüberküloz semptom belirtisi olmayan) mikobakteriyum tüberkülozis (MT) kompleksi antijenlerine karşı spesifik bir immün yanıtın saptanması olarak tanımlanır.

LTBI halen birçok ülke için önemli bir sağlık problemidir. Dünya popülasyonunun %23 kadarının MT ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Bu vakaların büyük çoğunluğu asemptomatik ve latent formdaki hastalardır.¹ İmmünsuprese kişilerin yaşam boyu aktif tüberküloz gelişme riski %5-10 olarak tahmin edilmektedir ve bu riskin immünosupresif tedaviyle arttığı tahmin edilmektedir. Aktif hastalığın gelişimi için iki olası yöntem vardır.

Birincisi aktif birincil infeksiyon, ikincisi ise latent tüberkülozun reaktivasyonu. Latent tüberküloz için risk faktörleri Tablo 1’de verilmiştir.²

Tablo 1. Latent Tüberküloz Reaktivasyonu İçin Risk Faktörleri

<i>HIV enfeksiyonu</i>
<i>Anti-TNF ajanlarla tedavi</i>
<i>Solid organ transplantasyonu</i>
<i>İmmünosupresif tedavi</i>
<i>Son dönem böbrek hastalığı</i>
<i>Hematolojik maligniteler</i>
<i>Baş-boyun kanserleri</i>
<i>Gastrektomi</i>
<i>Silikozis</i>
<i>Düşük kilo ve malnütrisyon</i>
<i>Kortikosteroid tedavisi</i>
<i>Diabetes mellitus</i>
<i>Daha önceki tüberküloz düşündürür tedavisiz X-Ray bulguları</i>

Latent Tüberküloz Testleri

Latent tüberküloz testleri romatoloji pratiğinde biyolojik tedavilerin başlangıcında kullanılmaktadır. Maalesef latent tüberküloz için direkt bir tanı testi bulunmamaktadır. İndirekt yol olarak tüberküloz cilt testi (TST) ile in vivo yanıtı, interferon alfa salımı (IGRAs) ile in vitro olarak konakçı lenfositlerin mikobakteriyel antijenlere reaktivitesini belirleyerek maruziyetin dolaylı bir immünolojik değerlendirmesi yapılır. QuantiFERON ve SPOT.TB testi ile LTBI saptamada sensitivitesi sırasıyla %80-90 spesifisitesi ise %97-95 olarak saptanmıştır. TST için bu oran sensitivite için %79, spesifisite için ise %97 olarak bulunmuştur.³

TST ve IGRAs testleri LTBI saptamada yaygın olarak kullanılsa da yeni testlere ihtiyaç olacağı kesindir. ESAT-6/CFP-10 antijenlerini kullanan C-Tb cilt testinin güvenli bir test olduğu kanıtlanmıştır. Çocuklarda ve HIV ile enfekte kişilerde TST ve Quantiferon ile benzer pozitiflik oranlarına sahiptir.⁴ CD27 ve IP-10 gibi lenfosit farklılaşma belirteçleri yakın zamanlı ya da uzak zamanlı veya aktif enfeksiyonları saptamada yardımcı olabileceği düşünülmekle birlikte, çok az çalışma olması dezavantaj olarak durmaktadır.⁵

Tüberküloz Cilt Testi (TST)

Tüberkülinin intradermal enjeksiyonu ile yapılır. Farklı yaklaşımlar olsa da ön kolun iç yüzeyine uygulanan Mantoux tekniği dünya genelinde en yaygın kullanılanlardan biridir. Tüberkülin materyali PPD veya RT-23 olabilir. Her iki tüberkülin türü de karmaşık bir karışım içerir. Tüberkülin T lenfosit aracılığıyla gecikmiş tip hipersensivite yanıtını stimüle eder. Pozitif TST testi enjeksiyon alanında 48-72 saat sonra gelişen indürasyon olarak kabul edilir. İndürasyon alanının transvers çapı milimetre cinsinden ölçülür. İmmünosupresyon alan hastalarda test 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.⁶ TST için bazı dezavantajlı durumlar söz konusudur. Bunların başında daha önce yapılan BCG aşılması gelmektedir. Bunun yanı sıra kronik düşkünlüğe neden olan hastalıklarda ve immünosupresif tedavi alanlarda, sağlıklı kişilere kıyasla duyarlılığı düşmektedir. Ayrıca sonuçların güvenilirliğini artırmak için eğitilmiş kişilerce testin yapılması ve yorumlanması uygun olacaktır.

İnterferon-alfa salım testleri (IGRAs)

Bu testler spesifik mikobakteriyum tüberkülozis kompleks (MTK) antijenleri tarafından uyarıldıktan sonra in vitro interferon gamanın T hücresi tarafından salımını ölçmek için hastadan alınan bir kan örneğiyle değerlendirilir. İki IGRA testi geliştirilmiştir. Quanti-FERON-TBw GoldIn-Tube (QFT) ve T-SPOT.TBw. Her iki test MTK genomunun fark 1 segmentinde (RD1) yer alan genler tarafından kodlanan erken salgılanan antijenik hedef-6 (ESAT-6) ve kültür filtrat proteini 10 (CFP10) kullanır. QFT ayrıca üçüncü bir antijen olan TB7.7 (RD-11)'yi içerir.⁷

Hem QFT hem de T-SPOT.TB ELIZA yöntemiyle çalışılır. QFT sonucu IU/mL, T-SPOT.TB ise T hücrelerinden üretilen IFN-gamma sayısal değeri olarak raporlanır. Ne TST ne de IGRAs testleri aktif tüberkülozu ilk aşamada saptayamaz. Çünkü MTK'ya karşı gelişen adaptif immün yanıt tepkisini ölçtükleri için yaklaşık 8 haftalık bir süre gerekmektedir.

Her iki immünolojik testin paylaştığı 3 önemli dezavantaj vardır:

1. Aktif tüberküloza ilerlemeyi göstermek için zayıf pozitif prediktif değerlerdir. Diel ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde aktif hastalık gelişimi için TST'ye kıyasla IGRAs testlerinin biraz daha iyi bir pozitif prediktivite (%2.4'e karşı %6.8) gösterdiği saptanmıştır.
2. TST ve IGRAs testleri latent ve aktif hastalığı ayırt edememektedir. Dünya Sağlık Örgütü, negatif bir sonuç hastalığı ekarte edemediğinden aktif tüberküloz teşhisi için IGRAs

testlerinin kullanılmasına karşı öneride bulunmuştur.

3. Her iki test de yakın zamanlı ya da uzak bulaşmayı ayırt edememektedir.

Kaynaklar

1. Esmail H, et al. The on going challenge of latent tuberculosis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2014; 369 (1645).
2. Muñoz L, Stagg HR, Abubakar I. Diagnosis and Management of Latent Tuberculosis Infection. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Jun 8;5(11).
3. Kahwati LC, et al. Primary care screening and treatment for latent tuberculosis infection in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2016;316(9):970-83.
4. Aggerbeck H, et al. C-Tb skin test to diagnose mycobacterium tuberculosis infection in children and HIV-infected adults: a phase 3 trial. PLoS One 2018;13(9).
5. Petruccioli E, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. Eur Respir J 2016;48(6):1751-63.
6. Lewinsohn DM, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/ Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. Clin Infect Dis 2017;64(2):e1-33.
7. Theel ES, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and QuantiFERON-TB Gold In-Tube Interferon Gamma Release Assays in Patients at Risk for Tuberculosis and in Health Care Workers. J Clin Microbiol 2018;56(7).

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Latent tüberküloz tanısı romatolojide çok önem taşımaktadır.
2. Tüm testler arasında belirgin bir fark yoktur.
3. Aktif hastalığı göstermede bu testler yetersizdir.

Dr. **Melis Mutlu**
Prof. Dr. **Bünyamin Kısacık**

Latent Tüberküloz Tedavisi

Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) özellikle anti-TNF tedavilerin romatoloji alanında ve diğer alanlarda kullanımından sonra büyük önem taşımaktadır. LTBI taramasından sonra tüberküloz cilt testi (TST) için 5 mm ve üzeri değerler, Quantiferon testi için pozitiflik olmasıyla profilaktik tedavi başlanması önerilmektedir. Profilaktik tedavi için önerilen gruplar: Yakın zamanda enfekte kişilerle yakın teması olanlar, HIV ile enfekte kişiler, x-ray'de eski sabit fibrotik lezyon varlığı, immünosupresif tedavi alan organ transplant hastaları, silikozis hastaları, son dönem böbrek hastaları ve immünomodülatör tedavi alan hastalar.

LTBI için farklı öneriler olsa da eldeki kanıtlar ışığında en çok önerilen tedavi rejimleri Tablo 1'de gösterilmiştir.¹

İsoniazid Monoterapisi

İsoniazid (INH) ilk olarak 1912 yılında sentez edilmiş ve mikobakteriyum tüberkülozise karşı bakterisidal aktivitesi 1950'li yıllarda saptanmıştır. İlk olarak 1950-1960 yıllarında yapılan 12 aylık INH profilaktik tedavisinin koruyucu etkinliği gösterilmiş. Sonrasında 12-24 ve 52 haftalık profilaktik tedavi ile ilgili çalışmalar yapılmış olsa da 1999 yılında Comstock tarafından optimal INH süresinin 9-10 ay olduğu saptanmış. 2000 yılında da LTBI için standart INH tedavi süresinin 9 ay olduğu önerilmiş. Non-HIV kişilerde yapılan 73.375 kişilik 11 çalışmanın meta analizinde aktif tüberküloz gelişimini azaltmada 6 ve 12 aylık INH profilaksisi arasında fark olmadığı gösterilmiştir.²

INH monoterapisi için en büyük dezavantaj hepatotoksik etkisidir. 38.257 hastalık bir meta analizde %0.6 oranında hepatotoksisite bildirilmiştir. Hepatotoksisite ileri yaş ve alkol tüketimiyle artış göstermiştir.

Rifampisin Monoterapisi ve Rifampisin İçeren Rejimler

INH içeren rejimlerin uzun süreli olması ve hepatotoksisite geliştirmesi yeni tedavi rejimleri araştırılmasına itmiştir. Rifampisin bu ilaçlardan biridir. Rifampisin *M. tuberculosis*'e karşı iyi sterilize edici aktiviteye sahiptir. Çin'de silikozisli erkek hastalarda yapılan bir çalışmada; 3 ay rifampisin + izoniazid, 3 ay rifampisin monoterapisi ve 6 ay izoniazid + plasebo karşılaştırılmıştır. 5 yıl sonunda aktif tüberküloz gelişenlere göre plasebo ile karşılaştırma yapılmıştır. Plasebo grubunda %27, 3 ay rifampisin + izoniazid: %16, 6 ay izoniazid: %14, 3 ay rifampisin %10 olarak aktif tüberküloz hesaplanmış ve 3 grup arasında fark bulunmamıştır.³ Bu çalışmanın sonuçlarına göre 3 ay rifampisin + izoniazid, 4 ay rifampisin rejimleri 9 ay izoniazid tedavisine alternatif olarak önerilmiştir.

4 ay rifampisin + izoniazid ile 12 ay izoniazid monoterapisinin karşılaştırıldığı çalışmada her iki rejimin benzer etkinlik ve yan etki oranları gözlenmiş. Her iki rejimde tedavi beklentisi tedavisizlere göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 4 aylık rifampisin ile izoniazid kombinasyonu, 12 aylık izoniazid rejimine göre fiyat olarak daha avantajlı saptanmıştır.⁴

Rifampisin kullanımı sırasında %0.6 hepatotoksisite, geçici asemptomatik hiperbilirubinemi gelişebilir. Deri reaksiyonları (pruritis, rash) %6 bildirilmiştir.

Latent tüberküloz tedavisi alan anti TNF kullanan hastalara bir daha latent tüberküloz taraması ve tedavisi gerekmez. Latent tüberküloz taraması yapılan ve negatif saptanan hastalara ise yeni enfeksiyonu saptamak amacıyla yıllık kontrol önerilmektedir.

Tablo 1. Latent Tüberküloz Tedavi Rejimleri

Rejim	İlaç Dozajı
İzoniazid Monoterapisi İzoniazid 6 ay İzoniazid 9 ay İzoniazid 36 ay	5 mg/kg, maksimum 300 mg
İzoniazid Monoterapi Alternatif Rifampisin 4 ay Rifampisin 6 ay Rifampisin + izoniazid 3 ay Rifapentin + izoniazid 3 ay	10 mg/kg, maksimum 600 mg Rifapentin 10-14 kg: 300 mg 14.1-25 kg: 450 mg 25.1-32 kg: 600 mg 32.1-49.9 kg: 750 mg >50 kg: 900 mg maksimum

Kaynaklar

1. Chee CB, et al. Diagnosis and treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis. *Respirology*. 2013 Feb;18(2):205-16.
2. Garibaldi RA, et al. Isoniazid-associated hepatitis. Report of an outbreak. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1972; 106: 357-65.
3. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemotherapy regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;145:36-41.
4. Jasmer RM, et al. Twelve months of isoniazid compared with four months of isoniazid and rifampin for persons with radiographic evidence of previous tuberculosis: an outcome and cost-effectiveness analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;162: 1648-52.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Farklı, alternatifli rejimler söz konusudur.
2. Özellikle 9 ay izoniazid ya da 4 ay rifampisin rejimi en sık kullanılanıdır.
3. Latent tüberküloz taraması yapılan ve tedavisi alan hastalara yeniden tarama ve tedavi gerekmemektedir.

Prof. Dr. **Adem Küçük**

Plazmaferez

Plazmaferez ya da terapötik plazma değişimi (TPE), çok çeşitli toksik maddeler, immünoglobülinler, çeşitli otoantikörler ve dolaşımdaki patojenik maddeleri kısmen veya tamamen kandan uzaklaştırabilen, daha sonra ayrılmış plazmanın, taze sıvılar da dahil olmak üzere yedek sıvılarla donmuş plazma (FFP) ve farklı konsantrasyondaki insan albüminiyle santrifüj veya zar yoluyla değiştirildiği bir ekstrakorporeal kan saflaştırma prosedürüdür. 1914 yılındaki ilk kullanımından bu yana, TPE nörolojik, hematolojik, nefrolojik, dermatolojik ve hatta romatizmal rahatsızlıklar dahil olmak üzere çok sayıda durumda yaygın olarak uygulanmaktadır.

Çoğu romatizmal hastalığın gelişimine esas olarak düzensiz bağışıklık düzenlemeleri ve çeşitli otoantikörlerin üretiminin neden olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalıkların çoğunun spesifik patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen kandaki zararlı maddelerin elimine edilmesi yoluyla romatizmal hastalıkların semptomlarını hafifletmek ve prognozu iyileştirmek büyük önem taşımaktadır. TPE endikasyonlarının genişletilmesi üzerine kanıta dayalı uygulamalar hakkında artan veriler nedeniyle, TPE bağ dokusu hastalıklarını tedavi etmek için giderek

daha yaygın olarak uygulanmaktadır. Otoimmün bozuklukların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması ve aferez teknolojisinin ilerlemesi, çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinin bir parçası olarak TPE'nin rolünü daha da desteklemektedir. TPE, dolaşımdaki antikorları fiziksel ve geçici olarak ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır ve tıbbi tedaviler sırasında alternatif bir tedavi olarak kabul edilerek hastalık aktivitesini zamanında kontrol veya optimize etmeyi amaçlayan yetersiz olan tedaviye ek olarak kullanılmaktadır.

Hastalar hızla ilerleyen interstisyel akciğer hastalığı (RP-ILD) veya yaygın alveoler kanama (DAH) gibi inflamatuvar fırtına veya belirli semptomlarla başvurduğunda önemli avantajlar göstermiştir. Şu anda klinik plazma değişimi için ya santrifüj ya

da membran tabanlı plazmayı tam kandan ayıran teknolojiler kullanılmaktadır. Plazma ayrıldığında, genellikle insan albümini veya taze donmuş plazma ile değiştirilir. 1 hacim plazma değişiminde intravasküler sıvının yaklaşık %65'ini uzaklaştırılır. Birkaç olası etki mekanizmasından bahsedilmektedir:

1. Dolaşımdaki patojenik faktörlerin uzaklaştırılması: Anormal otoantikorlar (anti-DNA antikorları, antikardiolipin antikorları vb.) ve sitokinlerin uzaklaştırılması. Muhtemelen en önemli etki mekanizmasıdır.
2. İmmün sistemin düzenlenmesi ve retiküloendotelyal sistem fonksiyonunun iyileştirilmesi.
3. Muhtemel T hücresi alt grupları üzerine etki.

Romatolojik Hastalıklarda Plazmaferezin Etkililiği²

Hastalık	Etkililik	Klinik Çalışma
Kawasaki	Kanıtlanmamış	Vaka raporu
Romatooid Artrit	Etkisiz	Kontrollü çalışma
Inflamatuvar Miyozit	Erken evrede etkili olabilir	Kontrolsüz çalışma
Sjögren	Kanıtlanmamış	Vaka raporu
Vaskülit	Ciddi böbrek hasarında etkili olabilir	Açık çalışma
Sistemik lupus eritematoz	Hayatı tehdit eden komplikasyonlar olduğunda etkili olabilir	Açık çalışma

Romatizmal hastalıklarda plazmaferezin etkinliği pek çok anekdot serisi, vaka raporları ve birkaç çok güçlü olmayan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmalar arasında, dirençli RA için Stafilokokal protein A immünoadsorbsiyon kolonu artı aferez kullanımı en net pozitif sonuçları göstermektedir. Plazmaferez

vaskülitli olan RA, hiperviskozite ve kriyoglobülinemi durumlarında değerlendirilebilir. Plazmaferez kontrollü çalışmalar çok umut vermese de ciddi böbrek yetmezliği olan ANCA ile ilişkili vaskülitlerde kullanılabilir. Sistemik lupus eritematoz (SLE) plazmaferez ve sonrasında siklofosfamid kullanımı erken

dönemde faydalı olarak değerlendirilirken uzun dönem sonuçları yetersizdir. Plazmaferezin, inflamatuvar miyozit durumunda başka bir immünsupresif ile birlikte yalnızca akut dönemde faydalı olabileceği kontrollü olmayan bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Kawasaki hastalığında plazmaferez kullanımıyla ilgili ise iki adet vaka kontrol çalışmasından başka yayın bulunmamaktadır. Sjögren'deki yeri benzer şekilde birkaç vaka raporu dışında belirsizdir. TPE kullanımını destekleyen en iyi durumlar, hemolitik üremik sendrom, vaskülit, glomerüler bazal membran hastalığı gibi böbrek hastalıkları ve transplant reddinin yönetimiyle ilgilidir. Goodpasture sendromu ve pulmoner damarları etkileyen diğer durumlarla ilişkili şiddetli alveolar kanamalarda immünosupresan ajanların kullanımına terapötik bir alternatif olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, ANCA ile ilişkili vaskülit için TPE uygulamasına ilişkin kanıtlar yeterli değildir. Geniş ölçekli klinik çalışmaların ve TPE spesifik veri tabanının olmaması romatolojik hastalıklarda plazmaferez için spesifik önerilerin olmamasına, yan etki veya faydaların açıklıkla ortaya konamamasına neden olmaktadır.

Sonuç olarak TPE invazif, ancak güvenli ve kullanışlı bir yöntem olarak dirençli romatolojik hastalıklar için bir tedavi alternatifidir. Albümin, farklı plazma kan ürünlerinin eksikliği durumunda kullanılabilir. TPE'nin etkililik ve güvenliliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Cordoba JB, et al. Therapeutic plasma exchange in rheumatic diseases Rev Bras Reumatol. 2017;57(5):397-402.
2. Moscovici YB, Furst DE. Plasmapheresis for rheumatic diseases in the twenty-first century: take it or leave it? Curr Opin Rheumatol. 2003 May;15(3):197-204.
3. Bai Z, et al. Arch Rheumatol 2021;36(3): 398-408.

Eve Götürülecek Mesajlar

1. Plazmaferezin yarar ve zararına ilişkin net kanıtlar elimizde yok.
2. Plazmaferezin dirençli vaskülitik durumlarda faydası olabilir.
3. Plazmaferez güvenlilik profili ile ilgili elimizde veri yoktur.
4. Plazmaferezin endikasyonları, fayda ve zararlarıyla ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ESpAS

Romatolojide kısa bir okuma arası