

ESPAAS

Aralık 2021 Sayı: 08

Romatolojide kısa bir okuma arası

Romatolojide Karıştırıcı Olarak İlaçlar

Dr. Bünyamin Kısacık

Romatologlar İçin Enfeksiyöz Hastalıklar

Dr. Mustafa Cihangiroğlu

Dr. Süleyman Serdar Koca

Whipple Hastalığı

Dr. Gezmiş Kimyon

Endokrin Hastalıklarda Romatolojik Bulgular

Dr. Servet Yolbaş

İmmün Yetmezlikler ve İnflamatuvar Hastalıklar

Dr. Melis Dilbil

Dr. Ece Çelik

Dr. Veli Yazısız

Rekürren Perikardit

Dr. Servet Yolbaş

Ehlers-Danlos ve Marfan Sendromları

Dr. Mehmet Engin Tezcan

Musküler Distrofiler ve Metabolik Miyopatiler

Dr. Baki Doğan

Dr. Metin Özgen

Paget Hastalığı

Dr. Tülay Ömma

Dr. Ahmet Ömma

İdiyopatik Granümatöz Mastit

Dr. Mesude Seda Aydoğdu

Dr. Ahmet Karataş

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: Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

Yayına hazırlayan: FCBHEALTH REAKTÖR

Yayın tarihi: Aralık 2021

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.



Doç. Dr.
Bünyamin Kısacık

İÇİNDEKİLER:

- 4** Romatolojide Karıştırıcı Olarak İlaçlar
Doç. Dr. Bünyamin Kısacık
- 14** Romatologlar İçin Enfeksiyöz Hastalıklar
Uzm. Dr. Mustafa Cihangiroğlu
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca
- 38** Whipple Hastalığı
Dr. Öğr. Üyesi Gezmiş Kimyon
- 44** Endokrin Hastalıklarda Romatolojik Bulgular
Doç. Dr. Servet Yolbaş
- 64** İmmün Yetmezlikler ve İnflamatuvar Hastalıklar
Uzm. Dr. Melis Dilbil
Uzm. Dr. Ece Çelik
Prof. Dr. Veli Yazısız
- 82** Rekürren Perikardit
Doç. Dr. Servet Yolbaş
- 92** Ehlers-Danlos ve Marfan Sendromları
Doç. Dr. Mehmet Engin Tezcan
- 102** Musküler Distrofiler ve Metabolik Miyopatiler
Uzm. Dr. Baki Doğan
Prof. Dr. Metin Özgen
- 114** Paget Hastalığı
Uzm. Dr. Tülay Omma
Doç. Dr. Ahmet Omma
- 126** İdiyopatik Granüloamatöz Mastit
Uzm. Dr. Mesude Seda Aydoğdu
Doç. Dr. Ahmet Karataş
Prof. Dr. Süleyman Serdar Koca

Editörden

Herkese Merhabalar

ESPAS 8. Sayımıza ulaştık. Bu sayımızda da zor bir konu başlığını işledik. Romatolojide ayırıcı tanının içerisinde yer alan bu hastalıkları yazmak ve derlemek gerçekten büyük zorluklar içermekte. Maligniteler, infeksiyonlar, ilaçlar ve endokrin bozukluklar gibi geniş bir yelpazede bu hastalıkları ele aldık. Yazar olarak da yazı yazdığım bu sayı, romatologların baş ucunda durması gereken bir kaynak durumundadır. Yazarken ve okurken çok büyük keyif aldığımız karıştırıcıların son sayısı ile sizleri başbaşa bırakırken, bir sonraki sayımızın Ankilozan Spondilit özel sayısı olduğunu hatırlatmak isteriz. Herkese iyi okumalar...

İyi okumalar...

Doç. Dr. **Bünyamin Kısacık**

Romatolojide Karıştırıcı Olarak İlaçlar

Karışan Klinik Bulgular

- Artrit/Artralji
- İnflamatuar Bel ağrısı
- Entezit
- Vaskülit

Karışan Laboratuvar Bulguları

- Sitopeniler
- Akut faz yüksekliği
- Otoantikor pozitifliği

Tanı İçin İpuçları

- Ani gelişen semptomlar
- İlaç başladıktan sonra genellikle ilk 3 ay içerisinde başlangıç
- İlacın kesilmesi ile semptomlarda gerileme

Giriş

Romatolojik hastalıklar dışında birçok durum romatizmal semptomlar oluşturabilir. Enfeksiyonlar, ilaçlar, maligniteler gibi durumlar bunlar içerisinde sayılabilir. Bu durumlar romatolojik hastalıkların karıştırılmasına, yanlış tanı ve tedaviye neden olmaktadır. Bu yüzden romatolojik hastalıklar dışında karıştırıcı tabloların çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Burada romatolojide karıştırıcı olarak romatolojik semptom oluşturan ilaçlara değineceğiz. Hemen bir kısa vaka örneği ile durumu detaylandırmak isterim.

Vaka Sunumu

27 yaşında kadın, 3 yıldır Sjögren sendromu tanısıyla takipli. Hidroksiklorokin 200 mg ve prednizolon 5 mg kullanıyor. 1 ay önce kist hidatik nedeniyle opere ediliyor. Operasyon sonrası 10. günde bakılan kontrol tetkiklerinde trombosit 35.000 μ L çıkıyor. Tablo Sjögren sendromuna bağlanıyor ve 3 gün pulse kortikosteroid uygulanıyor. Ancak, kontrol trombosit değeri 19.000 μ L saptanıyor. 60 mg kortikosteroid ile idame ediliyor, fakat trombosit değerleri sürekli düşük seyrediyor. Hastanın hikayesi tekrar alınıyor. Operasyon sonrası dönemde hastaya albendazol başlanmış. Literatür taramasında albendazole bağlı izole trombositopeni bildirilmiş. Hastanın albendazol tedavisi kesiliyor. 3. gün trombosit 70.000 μ L, 1 hafta sonra ise 350.000 μ L'ye ulaşıyor. Bu hasta albendazolün indüklediği bir trombositopeni vakasıydı ve tablo romatolojik hastalığın dışında ilaç ile alakalıydı.

İlaçlar farklı romatolojik bulgulara neden olabilir. Bukhari ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede artralji/artrit, vaskülit, ilaca bağlı lupus ve miyozitin öne çıkan romatolojik tablolar olduğu gösterilmiş.¹ Bunun yanında pek çok laboratuvar bulgusuna da yol açabileceği unutulmamalıdır. Pek çok ilaç romatolojik bulgulara yol açabilir. Çok nadir romatolojik bulgulara neden olan ilaçlara burada değinmeyeceğiz. Burada sık kullanılan ve romatolojik semptomlara neden olan ilaçlar paylaşılacaktır.

Bu ilaç ve ilaç grupları aşağıda sıralanmıştır.

1. Retinoik asit
2. Propiltiourasil
3. İmmün Checkpoint İnhibitörleri
4. Aromataz İnhibitörleri
5. Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörleri

1. Retinoik asit

Retinoik asit türevleri dirençli akne tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Oküler, nörolojik, hepatik yan etkileri yanında çeşitli kas-iskelet sistemi bulgularına neden olabilmektedir. Kas-iskelet sistemi bulguları olarak artrit, artralji, entezopati, sakroiliit ve inflamatuvar bel ağrısı gibi semptomlara neden olabilmektedir. İlk olarak 1981 yılında sakroiliit yaptığına dair vaka bildirimi sonrası, 1984 yılında retinoik asit sonrası diz artrit gelişen bir vaka bildirimi olmuş. Bu vakada ilaç kesildikten sonra artrit tablosu gerilemiş. 2010 yılında retinoik asit kullanan 4 vakamızda inflamatuvar bel ağrısı gelişimini fark ettik ve bunları vaka sunumu ile bildirmiştik. 19, 22, 32 ve 35 yaşlarındaki 4 kadın hastada ortalama 20. günde bel kalça ağrısı yakınmaları başlamıştı. 2 saat kadar süren

sabah tutukluğu oluyordu. Tüm vakaların sakroiliak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları normaldi ve HLA B27 testleri negatif saptanmıştı. 1 hastada hafif C-reaktif protein (CRP) yüksekliği dışında herhangi bir laboratuvar bulgusu yoktu. Tüm hastaların retinoik asit tedavileri kesildikten sonra semptomları 1 ay içerisinde gerilemişti.² Sonrasında benzer vakalar da karşımıza çıkınca prospektif bir çalışma planladık. 42 retinoik asit kullanan hasta ve 32 tetrasiklin kullanan hastanın verilerini karşılaştırdık. Retinoik asit kullanan hastaların %23,1 kadarında romatolojik semptomlarla karşılaştık. İnflamatuar bel ağrısı, aşıl enteziti ve sakroiliit en sık karşılaştığımız bulguları.³ 94 vakalık başka bir çalışmada ise retinoik asit türevleri kullanan hastalarda %47,9 artralji, %53.2 myalji, %70.2 bel ağrısı, %11.7 sakroiliit ve %4.3 tendinopati saptanmıştı.⁴

Özellikle 2000 yılından önceki vaka bildirimlerinde monoartrit tarzı tutulumlar bildirilmiş olsa da yeni makalelerin çoğunda daha sıklıkla spondiloartropati benzeri bulguları destekler sonuçlar ortaya konmuştur. Pedraz ve arkadaşları 19 yaşında kalça eklemünde monoartriti gelişen bir vaka bildirmiştir. Tedavinin 2. ayında artrit gelişmiş, ilaç kesildikten sonraki 3 ay içerisinde semptomlar gerilemiştir.⁵

Bizim makalemizde ve diğer makalelerin büyük çoğunluğunda retinoik asit türevleri kesildikten sonra romatolojik semptomların kaybolması akılda tutulması gereken önemli bir sonuçtur. Genel olarak ilacın bırakılması, ilacın kullanılması gerekiyorsa da semptomatik tedavi yaklaşımı en uygun seçenek olacaktır.

Vaka Sunumu

21 yaşında erkek hasta. Son 3 haftadır olan sol topuk ağrısı ve sabahları oluşan bel kalça ağrısı ile başvurdu. Sabahları 2 saat kadar tutukluğu oluyormuş. Hareketle kısmen daha iyiymiş. Başka bilinen bir hastalığı yok. Aile anamnezinde bir özellik yok. Fizik muayenesinde sol aşıl entezopatisi dışında aktif eklem bulgusu yok. Sedimantasyon: 24 mm/saat, CRP: 3.7 mg/L, hemogram ve kan biyokimyası normal, HLA B27 negatif, sakroiliak grafi normal sınırlarda. Bu hastanın SPA bulguları son 3 haftadır mevcut. Hasta 2 aydır akne tedavisi için retinoik asit tedavisi kullanıyor. Entezopati yakınmaları arttığı için hastanın retinoik asit tedavisi kesildi. Semptomları 3 hafta içerisinde kesildi.

2. Propisiltiourasil (PTU)

Tionamid grubu bir ilaçtır. Hipertiroidi tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. PTU tiroid bezinde iyodun oksidasyonunu bloke ederek tiroid hormon sentezini inhibe etmektedir. Ürtiker, pruritis, miyalji, ateş ve yaygın makülopapüler döküntüler sık görülen yan etkilerdendir. Bunların yanında daha az görülen agranülositoz, trombositopeni, pankreatit, nefrotik sendrom, hepatit, vaskülit gibi fatal durumlara neden olabilmektedir. PTU sonrası vaskülit birkaç hafta ila yıllar sonrasında ortaya çıkabilmektedir. Doza bağlı bir durum olmamakla birlikte, ilaç kesildikten sonra düzelebilmektedir. Daha çok genç yaş grubunu ve kadınları etkilemektedir. PTU ile ilişkili anti-nötrofil stoplazmik antikör (ANCA) vaskülit ilk olarak 1993 yılında bildirilmiştir.⁶ Ancak, halen mekanizması net olarak

bilinmemektedir. PTU ile tedavi edilen vakaların %20-64 kadarında ANCA pozitifliği saptanmaktadır. Ancak, bunların sadece %5-10 kadarında klinik semptom meydana gelmektedir. Daha çok p-ANCA pozitifliği daha nadir olarak c-ANCA pozitifliği bildirilmiştir.⁷ Renal tutulum ve pulmoner alveolar hemoraji gelişebilmektedir. İlaça bağlı gelişen vaskülitlerde ateş, artralji, artritis ve kutanöz vaskülit gibi durumlar daha sık olarak karşımıza çıkarken, hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve alveolar hemoraji daha az sıklıkta karşımıza çıkmaktadır.⁸

PTU dışında farklı birçok ilaç ANCA ile ilişkili vaskülitte neden olabilmektedir. Bu ilaçların üzerinde ayrıca durulmayacağı için burada bir tablo halinde (Tablo 1) sunulmuştur.

Tablo 1. ANCA ilişkili vaskülitte neden olabilen ilaçlar⁹

Antibiyotikler	Sefotaksim Minosiklin
Antitiroid ilaçlar	Benziltiourasil Karbimazol Metimazol Propiltiourasil
Anti-TNF ilaçlar	Adalimumab Etanercept İnfliksımab
Psikoaktif ilaçlar	Klozapin Tioridazin
Sınıflandırılmayan	Allopurinol D-Penisilamin Hidralazin Levamisol Fenitoin Sülfasalazin

3. İmmün checkpoint inhibitörleri (İCİ)

Kanser immünoterapisi konsepti ve bu alanda geliştirilen immünolojik kontrol noktalarını (immün checkpoint) hedefleyen monoklonal antikor tedavisi farklı birçok kanser tipinde yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. Tümör hücreleri ile karşılaşan ve buna karşı spesifik yanıt oluşturan T hücreleri, aşırıya kaçan immün yanıtı engellemek için inhibitör reseptörler ve regülatuar T hücreleri olmak üzere çeşitli mekanizmalar tarafından düzenlenir. Burada amaç aşırı immün yanıt, buna bağlı hasar ve otoimmüniteyi engellemektir.¹⁰ İmmün checkpoint olarak adlandırılan bu denetim bölgeleri T hücresi aracılı etki gösterir. Bu amaç için kullanılan tedaviler sitotoksik T lenfosit antijen-4 (CTLA-4), programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölüm ligandını (PD-L1) hedef alan monoantikor tarzında tedavilerdir. T hücresiyle ilişkili antitümör tedaviler rezeke edilemeyen ya da metastatik kanserlerde benzeri görülmemiş uzun süreli yanıt göstermiştir. Dolayısıyla bundan sonraki yıllarda bu ilaçların çok daha yaygın olarak kullanımını göreceğiz. Amerika ve Avrupa ilaç uygulayıcıları tarafından onaylanmış 7 İCİ mevcuttur: Anti-CTLA-4 (ipilimumab), 3 anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab ve cemiplimab) ve 3 anti-PD-L1 (atezolizumab, avelizumab ve durvalumab).¹¹

İCİ ile gerçekleştirilen Faz 3 çalışmalarda artritis, artalji, miyalji, miyozit, kuru ağız, bel ağrısı gibi kas-iskelet sistemi bulguları bildirilmiştir. Ancak, buradaki sonuçlar plasebo ile benzerlikler göstermiş, artalji ve miyalji en sık olarak bildirilen semptom olmuştur.

Majör olarak 2 tablo daha sık görülmektedir. Bunlar Polimyaljia romatika (PMR) ve romatoid artritir. Hastaların %20 kadarı romatoid artrit ve PMR klasifikasyon kriterlerine uymaktadır. PMR semptomları ortalama 60. günde ortaya çıkabilmektedir. İnflamatuvar karakterde artrit gelişimi için ortalama süre 120 gün olarak bildirilmiştir.

Artrit monoartrit, oligoartrit ve poliartrit olarak karşımıza çıkabilmektedir. En sık tutulan eklem omuz ve el PIF eklemleri (%50), sonrasında sıklık sırasıyla el MKF eklemleri (%49), diz (%42) ve el bileği (%40) olarak bildirilmiştir.¹² Tenosinovit ve entezit de gelişebilir. Sinoviyal sıvı analizi sıklıkla polimorfonükleer hücrelerin baskın olduğu inflamatuvar reaksiyon tarzında saptanmıştır. Hastaların 2/3 kadarında akut faz testleri yüksek saptanmaktadır. Ortalama CRP seviyesi 56 mg/L olarak saptanmıştır.¹³ Ancak, unutulmaması gereken nokta malignite hastalarında CRP seviyeleri yüksek seyredebilmektedir.

Miyozit tablosu yaşamı tehdit edebilen diğer yan etkilerden biridir. Omuz, kalça ve proksimal kas grubunu içine alan bir alanı tutmaktadır. Akut ve subakut bir başlangıç (%38) ve proksimal kas grubunun tutulumu (%50) öne çıkan özelliklerdendir. %25 oküler tutulum (pitozis/diplopi) ve/veya bulbar (disfaji ve dizartri) tutulum görülebilir.¹⁴ Nefes darlığı oluşturabilecek miyokardit bildirilmiştir. Kuvvetli bir kreatinin kinaz artışı bildirilmiştir. Ortalama kreatinin kinaz seviyesi: 2.650 IU/L olarak saptanmıştır. Miyozit ile ilişkili otoantikorlar sıklıkla negatiftir. Elektromiyografik çalışmalar miyopatik tutulum göstermektedir. Yapılan kas biyopsilerinde ise inflamasyon ve nekrotik değişiklikler saptanmıştır.¹⁵

Hastaların yaklaşık %80 kadarında ağız kuruluğu ve yarısında da göz kuruluğu

bildirilmiştir. Sjögren sendromuna ait diğer bulgular olan parotit, nörolojik bulgular ve otoantikor pozitifliği çok nadiren bildirilmiştir.¹⁶

İCi vaskülit tablosu oluşturup farklı semptomlara neden olabilir. Artalji, miyalji, purpura, dijital nekroz, ateş, halsizlik ve abdominal ağrı gibi semptomlar oluşturabilir. Lökositoklastik vaskülit, granülomatöz polianjitis, eozinofilik granülomatöz polianjitis, kriyoglobulinemik vaskülit, dev hücreli arterit gibi klinik tablolar bildirilmiştir. Vaskülit tablolarında sık gördüğümüz akut faz test yüksekliği sık eşlik etse de otoantikor pozitifliği nadiren bildirilmiştir.^{17,18}

Otoantikorlar sıklıkla negatiftir. Ancak, literatürde romatoid faktör pozitifliği (n=20) 18-246 IU/mL, antisiklik sitrüllemiş peptid pozitifliği (n=14) 18-614 IU/mL bildirilmiştir. Antinükleer antikor pozitifliği bildirilmiştir, fakat titre sıklıkla düşük değerlerde kalmıştır. 35 hastada >1/160 olarak saptanmıştır. İCi ile sarkoidoz ya da sarkoidoz benzeri reaksiyonlar tanımlanmıştır. Özellikle yeni gelişen hiler lenfadenomegali ya da pulmoner nodüllerle karşımıza çıkabilir. Tanı için biyopsi gerekir. Ayrıca nodül ve döküntü gibi cilt lezyonları ile karşımıza çıkabilir.^{19,37}

Bu hastalara tedavi yaklaşımı gerçekten çok zor bir durumdur çünkü altta yatan malignite ve onun oluşturduğu komplikasyonları da dikkate alarak tedaviyi düzenlemek gerekiyor. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ilk seçilecek ilaçlardır. Dirençli vakalarda kortikosteroid düşük doz olarak tercih edilebilir. 10 mg ve üzeri steroid gereksiniminde ise DMARD tedaviler kullanılabilir. Literatürde en fazla sülfasalazin ve hidroksiklorokin tercihi bildirilmiş. Ancak, sülfasalazine bağlı

oldukça fazla yan etki bildirimi olmuştur. Metotreksat kullanımı ve etkin olduğunu gösteren vaka bildirimleri de mevcuttur.²⁰

4. Aromataz İnhibitörleri

Meme kanseri gelişiminde östrojenin rolü çok önemlidir. Farklı mekanizmalarla bu etki meydana gelmektedir. Antiöstrojen ilaç meme kanserinde reseptör blokajı yaparak uzun süreden beri kullanılmaktadır. Tamoksifen bu grubun en çok kullanılan üyesidir. Antiöstrojen ilaçların dezavantajı sadece reseptör blokajı yaparak östrojenin genotoksik olarak bilinen hücre proliferasyonuna olan etkisini ortadan kaldıramaz. Ancak, aromataz inhibitörleri hem reseptör blokajı hem de genotoksik etkiyi ortadan kaldırmaktadır. Özellikle 3. kuşak aromataz inhibitörleri hem etkinlik hem de yan etki bakımından çok sık kullanılır hale gelmiştir. Aromataz inhibitörleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Gerek antiöstrojen ilaçlar gerekse de aromataz inhibitörleri birçok romatolojik semptomu ortaya çıkarabilmektedir.^{21,23}

Aromataz inhibitörleri artralji, artrit, miyalji, sabah tutukluğu ve parestezi gibi birçok romatolojik semptom oluşturabilir. Bunlar içerisinde en sık görüleni artraljidir. Çalışmalarda farklılıklar olmakla birlikte, anastrozole, tamoksifene oranla bu duruma daha fazla neden olabilmektedir. Aromataz inhibitörleri için bu oran ortalama %20 ile %30 arasında değişmektedir. Artralji gelişim nedeni sıklıkla östrojen eksikliğine bağlanmaktadır. Eklem yakınmaları sıklıkla ilk yıl içerisinde görülmektedir. 2 ile 10 ay arası en sık semptom görülme zamanıdır. En sık olarak el bilekleri ve dizleri etkilenmektedir. Ancak, omuz, dirsek gibi eklemler de etkilenebilir. İlaç değişikliği ya da kesilmesi ile semptomlar gerileyebiliyor. Avustralya’da yapılan bir çalışmada

aromataz inhibitörü kullanan 302 hastanın %27 kadarı ilacı bırakmak zorunda kalmıştır. İlaç bırakanların %68’inde kas-iskelet yakınmaları neden olarak gösterilmiştir.²⁴

Niravath ve arkadaşları aromataz inhibitörlerinin neden olduğu artralji için kriterler hazırlamıştır.²⁵ Bu kriterleri Tablo 3’te bulabilirsiniz.

Tablo 2. Aromataz İnhibitörü İlaçlar

İlaç	Kuşak	Aromataz İnhibisyonu (%)
Megesterol asetat	1	90
Aminoglotemid	1	90
Formestan	2	92
Fadrozol	2	93
Anastrozol	3	93
Eksemestan	3	98
Letrozol	3	99

Tablo 3. Niravath ve Arkadaşlarına Göre Aromataz İnhibitörlerinin İndüklediği Artralji²⁵

Majör Kriterler
Halihazırda aromataz inhibitörü kullanımı Eklem ağrısının aromataz inhibitörü ile gelişmesi ya da kötüleşmesi Eklem ağrısının aromataz inhibitörü sonlandırılması sonrası 2 hafta içerisinde iyileşmesi Aromataz inhibitörü tedavisinin yeniden başlanması ile eklem ağrısının başlaması
Minör Kriterler
Simetrik eklem ağrısı El ve/veya el bileklerinde ağrı Karpal tünel sendromu Azalmış kavrama gücü Sabah tutukluğu Egzersiz ya da kullanım ile eklem yakınmasının düzelmesi

Eklem dışı diğer bulgular olarak karpal tünel sendromu ve tetik parmakta karşımıza çıkabilmektedir. Semptomlar aromataz inhibitörlerine ara verildikten sonraki 2 hafta içerisinde iyileşmektedir.

Aromataz inhibitörü kullanımı ile ilgili bir diğer önemli kas-iskelet sistemi problemi ise kemik kaybıdır. Çok iyi biliyoruz ki fizyolojik olarak postmenopozal dönemde östrojen eksikliğine bağlı olarak osteoporoz gelişebilmektedir. Aromataz inhibitörleri ile oluşturulan östrojen eksikliğinde de osteoporoz gelişmektedir. Aromataz inhibitörü ile trabeküler kemikte kayıp ve kemik rezorbsiyonunda belirgin artış görülmektedir. Kemik kaybı sağlıklı postmenopozal kadınlara göre 2 kat daha fazla olarak hesaplanmıştır.²⁶ Bu durum için kalsiyumdan zengin beslenme, uygun kalsiyum replasmanı (1.000 mg/gün) D vitamini takviyesi ve D vitamininin 30-40 ng/mL seviyelerinde tutulması, haftalık ağırlık kaldırma egzersizleri, alkol tüketiminin azaltılması ve sigaranın kesilmesi önerilmektedir. Risk faktörleri, eski kırık ya da T skorunun <-2 olması durumunda bifosfonat yada denosumab tedavisi önerilmektedir.

Artrit gelişim riski artraljiye göre daha düşüktür. Artrit genellikle tedavinin ilk yılında ortaya çıkmaktadır. Chien ve arkadaşlarının Tayvan'da yaptıkları bir çalışmada aromataz inhibitörü ya da tamoksifen kullanan hastalar arasında artrit gelişim riski %8-14 saptanmıştır. Benzer çalışmada %2 oranında karpal tünel sendromu saptanmıştır. Yine bu çalışmanın sonuçlarında tamoksifen ile artrit gelişme riski %21 iken aromataz inhibitörü kullananlarda bu oran %68 olarak bulunmuştur.²⁷

Scarpa ve arkadaşları aromataz inhibitörü kullanıp romatolojik bulguları gelişen 18 hastanın verilerini paylaşmıştır. Ortalama yaş 58.3, ortalama aromataz inhibitörü başlama süresi 12 ay olarak bulunmuştur. 18 hastadan 10'una (%55.5) undiferansiye spondiloartropati tanısı konulmuştur. 2 hastada oligoartrit ve 6 hastada artalji bulguları mevcutmuş. Oligoartritli 1 hastada ise yüksek anti-CCP seviyesi saptanmış. Aromataz inhibitörü kesildikten sonra 2 hastanın yakınmaları düzelmiştir. 16 hasta NSAİİ ve kortikosteroid ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan yanıtı olmayan 3 hastaya ise metotreksat ilave edilmiştir.²⁸

Bertolini ve arkadaşları ise daha enteresan 3 vaka bildirimini yapmıştır. Aromataz inhibitörü ile tedavi edilen 3 hastada tedavi başlangıcı sonrası romatoid artrit gelişmiştir. 3 hastanın tamamının anti-CCP pozitifmiş, ayrıca 2 hastanın da sıkka semptomları mevcutmuş.²⁹

5. Dipeptidil Peptidaz (DPP4) İnhibitörleri (Gliptinler):

DPP4 enzimini bloke ederek etki gösteren bu grup glukagon salımını inhibe eden inkretin seviyelerini (GLP-1 ve GIP) arttırmaktadır. Bu durum insülin seviyesini arttırmakta, gastrik boşalmayı hızlandırmakta ve kan glikoz seviyesini düşürmektedir. FDA ilaç yan etki raporlama sistemindeki verileri toparlayan Huang ve arkadaşları, 9.706 advers olay içerisinde 582 kas-iskelet sistemi olayı (%5.99) bildirmiştir. Bu bildirim ile FDA Ağustos 2015 yılında 'DPP4 inhibitörleri ciddi eklem ağrılarına neden olabilir' diye bir uyarı yayınlamıştır.³⁰ İspanya farmakovijilans sistemine kayıtlı olarak, 332 hastanın 34'ünde kas-iskelet sistemi

yan etkileri görülmüş, oran yaklaşık %10.2 olarak bildirilmiştir.³¹ Yine bizim gerçekleştirdiğimiz 93 hastalık prospektif bir çalışmada DPP4 inhibitörü kullanan 93 hasta ve DPP4 inhibitörü kullanmayan 107 hastanın sonuçlarında artrit ve artralji oranında 3.77 kat bir artış saptadık.³²

Literatürde bizim bildirdiğimiz bir vaka sunumunda ise 63 yaşında bir erkek hastada 2 aydır olan tek taraflı aşıllı enteziti mevcuttu. Aşıllı enteziti başlamadan 1 ay önce hastaya sitagliptin başlanmıştı.

Spondiloartropati grubu hastalıklara ait aile öyküsü ve laboratuvar bulgusu yoktu. Artrit ya da inflamatuvar bel ağrısı yoktu. Hastanın sitagliptin tedavisi kesilerek NSAİİ başlandı. 1 ay içerisinde herhangi bir semptomu kalmadı. Bu şimdiye kadar bildirilmiş tek vaka bildirimiydi. Bu vaka sonrası 50 vakalık bir aşıllı ultrason çalışması gerçekleştirmiştik. Burada herhangi bir asemptomatik entezit bulgusuyla karşılaşmadık. Literatürde yer alan kas-iskelet sistemi bulgularına ait veriler Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. DPP4 ile ilişkili Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

	<i>İlaç</i>	<i>Semptom</i>	<i>Vaka/toplam vaka (%)</i>
<i>Saito³³</i>	<i>Sitagliptin</i>	<i>Poliartropati</i>	<i>13/385 (%3,4)</i>
<i>Sayiner³²</i>	<i>Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin</i>	<i>Artrit/artralji</i>	<i>41/93 (%44)</i>
<i>Men (meta analiz)³⁴</i>	<i>Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin</i>	<i>Artrit/artralji</i>	<i>1424/41,468 (%3,4)</i>
<i>Wang (meta analiz)³⁵</i>	<i>Sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin</i>	<i>Artrit/artralji</i>	<i>949/11406 (%8,3)</i>
<i>Hou³⁶</i>	<i>Sitagliptin, saksagliptin, linagliptin, allogliptin</i>	<i>Şiddetli eklem ağrısı</i>	<i>679/4743 (%14,3)</i>

Kaynaklar

1. Bukhari M. Drug-induced rheumatic diseases: a review of published case reports from the last two years. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Mar;24(2):182-6.
2. Pehlivan Y, et al. Inflammatory back pain in patients treated with isotretinoin. *J Rheumatol*. 2011 Dec;38(12):2690.
3. Alkan S, et al. Isotretinoin-induced Spondyloarthritis-related Symptoms: A Prospective Study. *J Rheumatol*. 2015 Nov;42(11):2106-9.
4. Karaosmanoğlu N and Mülkoğlu C. Analysis of musculoskeletal side effects of oral Isotretinoin treatment: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Sep 25;21(1):631.
5. Pedraz T, et al. Acute hip monoarthritis in a patient treated with isotretinoin. *J Clin Rheumatol*. 2006 Apr;12(2):105-6.
6. Dolman KM, et al. Vasculitis and anti- neutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. *Lancet* 1993; 342(8872):651-652.
7. hen YX, et al. Propylthiouracil-induced antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated renal vasculitis versus primary ANCA-associated renal vasculitis: a comparative study. *J Rheumatol*. 2012;39:558-63.
8. Pillinger M and Staud R. Wegener's granulomatosis in a patient receiving propylthiouracil for Graves disease. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:124-129.
9. Nakazawa D, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):91-101.
10. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:252-264.
11. Topalian SL, et al. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* 2015;27:450-61.
12. Kostine M, et al. Clinical characteristics of rheumatic syndromes associated with checkpoint inhibitors therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Dec 1;58(Suppl 7):vii68-vii74.
13. Cappelli LC, et al. Rheumatic and Musculoskeletal Immune-Related Adverse Events Due to Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review of the Literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Nov;69(11):1751-1763.
14. Moslehi JJ, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet*. 2018 Mar 10;391(10124):933.
15. Liewluck T, et al. PD-1 Inhibitor-associated myopathies: emerging Immune-mediated Myopathies. *J Immunother* 2018;41:20811.
16. Teyssonneau D, et al. Gougerot-Sjogren-like syndrome under PD-1 inhibitor treatment. *Ann Oncol*. 2017 Dec 1;28(12):3108.
17. Hid Cadena R, et al. Checks and Balances in Autoimmune Vasculitis. *Front Immunol*. 2018 Feb 22;9:315.
18. Micaily I and Chernoff M. An unknown reaction to pembrolizumab: giant cell arteritis. *Ann Oncol*. 2017 Oct 1;28(10):2621-2622.
19. Dunn-Pirio AM, et al. Neurosarcoidosis following Immune Checkpoint Inhibition. *Case Rep Oncol*. 2018 Jul 27;11(2):521-526.
20. Kostine M, et al. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):36-48.
21. Richter MD, et al. Rheumatic Syndromes Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Single-Center Cohort of Sixty-One Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Mar;71(3):468-475.
22. Coates AS, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):486-92.
23. Coombes RC, et al. Intergroup Exemestane Study. Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Feb 17;369(9561):559-70.
24. Lombard JM, et al. Aromatase inhibitor induced musculoskeletal syndrome: a significant problem with limited treatment options. *Support Care Cancer*. 2016 May;24(5):2139-2146.
25. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol*. 2013 Jun;24(6):1443-9.
26. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Jan;69(1):73-82.

27. Chien HC, et al. Aromatase Inhibitors and Risk of Arthritis and Carpal Tunnel Syndrome among Taiwanese Women with Breast Cancer: A Nationwide Claims Data Analysis. *J Clin Med*. 2020 Feb 19;9(2):566.
28. Scarpa R, et al. Rheumatic complaints in women taking aromatase inhibitors for treatment of hormone-dependent breast cancer. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jun;17(4):169-72.
29. Bertolini E, et al. Rheumatoid arthritis and aromatase inhibitors. *Joint Bone Spine*. 2011 Jan;78(1):62-4.
30. Huang J, et al. Adverse event profiles of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *BMC pharmacology & toxicology*. 2020;21(1):68.
31. Tarapués M, et al. Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2013;22(10):1115-8.
32. Sayiner ZA, et al. DPP-4 inhibitors increase the incidence of arthritis/arthritis but do not affect autoimmunity. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018 Oct-Dec;14(4):473-476.
33. Saito T, et al. Polyarthropathy in type 2 diabetes patients treated with DPP4 inhibitors. *Diabetes research and clinical practice*. 2013;102(1):e8-e12.
34. Men P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of arthralgia: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolism*. 2017;43(6):493-500.
35. Wang CY, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of arthralgia: Population-based cohort and nested case-control studies. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2019;28(4):500-6.
36. Hou WH, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use is not associated with elevated risk of severe joint pain in patients with type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Pain*. 2016;157(9):1954-9.
37. Firwana B, et al. Sarcoidosis-like syndrome and lymphadenopathy due to checkpoint inhibitors. *J Oncol Pharm Pract* 2017;23: 6204.

Uzm. Dr. **Mustafa Cihangiroğlu**
Prof. Dr. **Süleyman Serdar Koca**

Romatologlar İçin Enfeksiyöz Hastalıklar: Romatizmal Hastalıkları Taklit Eden Yönleri ile Enfeksiyonlar

Karışan Klinik Bulgular

- Artrit/Artralji
- İnflamatuar Bel ağrısı
- Entezit
- Vaskülit

Karışan Laboratuvar Bulguları

- Sitopeniler
- Akut faz yüksekliği
- Otoantikor pozitifliği

Tanı İçin İpuçları

- Ani gelişen semptomlar
- İlaç başladıktan sonra genellikle ilk 3 ay içerisinde başlangıç
- İlacın kesilmesi ile semptomlarda gerileme

Giriş

İnflamatuvar romatizmal hastalıkların tanısı için çoğu zaman enfeksiyonların ve malignitelerin dışlanması gerekmektedir. Enfeksiyonlar inflamatuvar romatizmal hastalıkların birçok klinik ve laboratuvar bulgularını taklit edebilir. Birçok enfeksiyon artralji, artritis, ateş, deri döküntüleri ile seyredebilir ve eklem tutulumu yapabilen tüm inflamatuvar romatizmal hastalıklar ile karıştırılabilir. Enfeksiyöz hastalıkların ateş ve deri döküntüsü bulguları dikkate alındığında erişkin Still hastalığı, sistemik lupus eritematoz (SLE), sistemik vaskülitler ile karıştırılması olasıdır. Ek olarak, enfeksiyöz etkenler romatizmal testlerde pozitifliklere de neden olabilmektedir. Romatoid faktör (RF), kriyoglobülin ve antinötrofilik sitoplazmik antikör (ANCA) en iyi bilinenleridir. Klinik benzerliklerin yanında böylesi laboratuvar anormallikleri işimizi daha da güçleştirmektedir.¹

Enfeksiyonlar inflamatuvar romatizmal hastalıkları tetikleyebilir veya alevlendirebilir. Diğer taraftan, inflamatuvar romatizmal hastalıklarda ve immünosupresif kullananlarda enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Bu durumda, inflamatuvar romatizmal hastalığın alevlenmesi ile eşlik eden enfeksiyonun ayırımında dikkatli olunmalıdır.¹ Bu bölümde enfeksiyöz hastalıklar ana hatlarıyla ele alınmıştır.

Bruselloz

1887 yılında ilk izolasyonunun üzerinden geçen sürede birçok brusella suşu belirlenmiş olsa da insanda hastalık yapan 6 suş vardır; koyun ve keçiden bulaşan *B. melitensis* en sık etken olmakla birlikte; sığır kaynaklı *B. abortus*, domuzdan bulaşabilen *B. suis* ve köpekten bulaşabilen *B. canis*,

rezervuarı balina, yunus ve domuzbalığı olan *B. ceti* ve rezervuarı olmayan *B. pinnipediae*. Meslek hastalığı olan bruselloz hayvancılık ile uğraşanlar ve veterinerlerde sık olmakla birlikte, pastörize edilmeden tüketilen enfekte süt ürünleri, enfekte hayvanın sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş deriyle teması veya hayvanın etinin çiğ yenmesi ile enfekte aerosolların solunması (laboratuvarlarda) en sık bulaş yolları olup sorgulanmalıdır. Bruselloz ülkemizin de yer aldığı Orta Doğu ve Akdeniz ülkelerinde endemik bir hastalık olarak kabul edilir. Daha çok 15-35 yaşlarında görülmekle birlikte, K/E oranı eşittir.^{2,3}

Klinik:

Bruselloz akut (semptomlar 8 haftadan kısa sürede), subakut (8-52 hafta) ve kronik (>52 hafta) olarak seyredebilir. İnkübasyon süresi ortalama 2-3 hafta olan akut brusellozda ateş (en sık), eklem-kas ağrıları, gece terlemesi, iştahsızlık ve tuttuğu organa spesifik bulgular olabilir. Hastaların önemli bir kısmında artralji, artritis, bel ağrısı ve miyalji görülür. Hepatosplenomegali (%50) sıktır. Subakut veya ondülan bruselloz endemik bölgelerde en sık görülen klinik tablodur. Şikayetler bulaştan yaklaşık 2 ay sonra başlar, kemik ve eklemler (%40) en sık tutulum yeridir. Kronik bruselloz ise bir yıldan uzun süren kronik yorgunluk, terleme, artralji ve spondilit ile karakterizedir. Brusellozda en sık diz, sakroiliak eklem, ayak bileği ve dirsek eklemi tutulur. Periferik artritis akut brusellozda; sakroiliit subakut brusellozda; spondilit, osteomyelitis, tendinit, bursit ve epikondilit ise kronik brusellozda daha sık görülmektedir. Ayrıca, periferik artritis çocuklarda, sakroiliit ve spondilit erişkinlerde daha sıktır.^{2,3}

Romatizmal hastalıklar ile karışabilen yönleri:

Periferik artritler brusellozda %5-50 oranında görülür. Diz, kalça, omuz, sternoklaviküler eklemlerde monoartrit veya oligoartrite neden olur. Bu yönü ile periferik spondilartritler, Behçet hastalığı, sarkoidozun ayırıcı tanısında bruselloz akılda tutulmalıdır. Bruselloz hastalarının %15-33'ünde sakroiliit, %5-12'sinde spondilit görülebilmektedir. Bu yönü ile aksiyel spondilartritler ile karıştırılması olasıdır. Brusellozun hematolojik tutulumu ve hepatosplenomegaliye neden olduğu dikkate alındığında SLE ile karıştırılması olasıdır.^{2,3}

Brusellozda periferik artritler septik veya reaktif karakterde olabilir. Septik olanlar monoartrit olma eğiliminde, reaktif olanlar ise oligoartiküler karakterdedir. RF pozitif bireylerde bruselloz olursa eklem tutulumu poliartiküler de olabilmektedir. Septik olanlarda eklem sıvısında brusella gösterilebilir (yaklaşık %50'sinde). Eklem sıvısında glikoz düşük, lökosit (WBC: White blood cell count) 400-4000 mm³, dağılım %60 polimorf nüveli lökosit (PMNL) lehinedir.^{2,3}

Sakroiliit brusellozun ikinci sıklıkta görülen kas-iskelet sistemi (KİS) bulgusudur. Brusella sakroiliiti sıklıkla unilateraldir (>%70 olasılıkla) ve hastaların %20-40'ında sakroiliit asemptomatiktir. Brusella sakroiliiti olanların %45'inde HLA-B27 pozitifdir. Spondilit bruselloz hastalarının %2-53'ünde görülebilmektedir ve KİS tutulumlarının %5-12'sini spondilit oluşturmaktadır. En sık, L4 vertebrayı etkilemekle birlikte, servikal, torakal

ve lomber diğer vertebraları da etkilemesi olasıdır. Sakroiliit ve spondiliti olan hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değerli ipuçları sunmaktadır, spondilartritler ile ayrımında; unilateral sakroiliit, apse formasyonu, yumuşak dokuya yayılım gibi bulguların varlığı brusellozu düşündürmelidir.^{2,3}

Tanı:

Enfeksiyon hastalıklarının birçoğunda olduğu gibi kesin tanı mikroorganizmanın gösterilmesi ile konur. Bu en iyi ateşli dönemde alınan ardışık kan kültürlerinde üremenin görülmesi ile olur. Ancak subakut ve kronik hastalarda ya da daha önceden antibiyoterapi başlanan hastalarda kan kültüründe üreme olmayabilir. Bu tanıyı dışlamaz. Akut dönemde kan kültür pozitifliği %90'lara ulaşırken subakut ve kronik hastalarda %5'lere düşebilir. Bu nedenle tanıda serolojik testler ön plana çıkmıştır. Bruselloz şüphesi olan hastalarda kemik iliğinden de kültür yapılabilir. Daha önceden antibiyoterapi alan hastalarda kan kültürüne göre daha duyarlıdır. Ayrıca kan kültüründen daha çabuk ve yüksek oranda pozitiflik görülmüştür.^{2,3}

Rose Bengal testi ile IgG tipi antikorlar tespit edilir, bu yüzden erken dönemde negatif saptanabilir. Endemik olan ülkemizde tarama testi olarak kullanılabilir. Yaklaşık 5 dakikada sonuç alınır. Tek başına pozitif olması tanı koydurmaz. Mutlaka aglütinasyon testleri ve kan ve hatta gereğinde kemik iliği kültürü alınmalıdır. Tedavi sonrasında pozitifliği uzun süre (bazen 1-2 yıl) devam eder. Ayrıca *V. cholerae*, *F. tularensis*, *Y. enterocolitica*, *M. tuberculosis* ve lenfoma da yanlış pozitiflik olabilir.^{2,3}

Tüp aglütinasyon testi endemik bölgelerde en sık kullanılan serolojik testtir. IgG + IgM tipi antikorları tespit edebilir. Akut ve kronik hastaları ayıramaz. Sonucu 24. ve 48. saatte değerlendirilir. Krosreaktivite nedeniyle yanlış pozitiflikleri olasıdır. *F. tularensis*, *Y. enterocolitica*, *V. cholera*, *Salmonella spp.*, *S. maltophilia*, *E. coli O157*, Brusella deri testi yanlış pozitiflik nedeni olabilir. Ayrıca, agamaglobülinemide, hastalığın erken döneminde, *B. canis*'te, kronik brusellozda ve blokan antikor varlığında yalancı negatiflik olabilir. Non-endemik bölgelerde $\geq 1/80$ titre, endemik bölgelerde ise $\geq 1/160$ titreleri pozitif kabul edilmektedir. Tüp Aglütinasyon Testi (STA) IgG + IgM varlığını tespit ederken, 2-Merkaptoetanol eklenerek yapılan aglütinasyon testi ile sadece IgG'ler tespit edilir. STA ve 2-ME testi beraber yapıldığında aglütinasyon titrelerinde fark olmasına bakılması hastalığın akut, kronik veya relaps olma durumunu anlamaya yardımcı olur. Şüphe devam ediyorsa Coombs testi istenebilir. Coombs testi ile ortama konan anti-humanglobülin blokan antikorları bağlayarak pozitifliği gösterir. Coombs testi kronik ve relaps olan hastalarda normal STA'dan daha yüksek titrede pozitiflik verir. Kolay bir test olmadığı için her hastada istenmesi gerekmez. Diğer taraftan, ELISA testi ile IgG, IgM ve IgA antikorların hepsi ölçülebilir. Duyarlılık ve özgüllüğü %80'den fazladır. Kompleman fiksasyon testi ise serolojik tetler içinde doğrulama testi olarak en güvenilir testtir ve kronik bruselloz tanısında daha sık kullanılır.^{2,3}

PCR ile brusella moleküler olarak da araştırılabilir. Serolojik testler sıklıkla yeterlidir. Rutin pratikte PCR analizlerine

gerek kalmamaktadır. PCR testi kan ve vücut sıvılarında bakılabilir. Bulaştan 10 gün sonra pozitiflik saptanabilir. Tür ve biyotip ayrımı yapılabilir. Ayrıca, *Ochromobactrum anthropi*, *Agrobacterium*, *Alcaligenes* ile çapraz reaksiyon görülebilir ve maliyeti yüksektir.^{2,3}

Akut ve subakut Brusellozda laboratuvar değerlerinde WBC düşük, normal veya hafif derecede yüksek olabilir (ama sıklıkla normaldir); hematokrit ve trombosit sayısı genelde normaldir. AST, ALT değerleri 2-4 kat artabilir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) orta derecede yüksek ve C-reaktif protein (CRP) düzeyi yüksektir.^{2,3}

Tedavi:

Bruselloz tedavisinde doksisisiklin + rifampisin veya doksisisiklin + streptomisin kombinasyonları kullanılır. Doksisisiklin günde iki defa 100 mg ve 6 hafta süre ile kullanılır. 8 yaşın altında tetrasiklinlerin kullanılmadığı akıld tutulmalıdır. Rifampisin sabah tek seferde 600-900 mg ve 6 hafta süre ile kullanılır. Streptomisin 15 mg/kg/gün dozunda günde tek sefer intramusküler ve 2-3 hafta kullanılır. Maksimum dozu 4 haftadır. Vestibüler sisteme ait yan etkileri nedeniyle denge kaybı veya tinnitus olursa tedavi kesilmelidir. Yaşlı hastalarda bu yan etki daha sık görülmekte olup bazen ilaç kesilse de kalıcı olabilir. KİS tutulumlarında doksisisiklin ve streptomisin $\pm$ rifampisin daha etkilidir. Problem osteomyelit ise tedavi süresi 8 haftadan uzun sürer.^{2,3}

Antibiyotiklerin etkisi hemen başlamayacağından (7-10 gün) hastaya bu durum mutlaka anlatılmalı, mide koruyucu ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) tedavi protokolüne eklenmelidir.

Mikobakteriler

Mikobakteriler hücre içi yerleşimli yavaş çoğalan ve granülomatöz inflamasyona neden olan enfeksiyon etkenleridir. Granülomatöz inflamasyona neden olan sarkoidoz, Crohn hastalığı ve Wegener granülomatözü (GPA: granulomatoz polianjiit) gibi hastalıklarla karışabilir. Otuza yakını insanda patojen olmak üzere 80 türü vardır. Hücre duvarları içerdiği kalın lipid tabakası nedeniyle metabolizmaları için gerekli madde alışverişi yavaş olan ve içerdiği az miktarda genetik materyal nedeniyle üreme hızları yavaş olan bu mikroorganizmaların en bilineni olan ve inflamatuvar romatizmal hastalıklar ile karışanı *M. tuberculosis*'tir.

Tüberküloz enfeksiyonu sırasında %20-40 ekstrapulmoner tutulumlar görülür. Aslında 'Tüberküloz her hastalığı taklit edebilir.' diye bir tabir oluşmuştur. Ekstrapulmoner tüberkülozun yaklaşık %10'u eklem ve kemik tutulumu şeklindedir. Kabaca tüberküloz enfeksiyonunun %2-4'ü KİS tutulumu şeklindedir. Tüberküloza bağlı KİS tutulumunun yarıdan fazlası omurga tutulumu şeklindedir.⁴⁻⁶

Pott hastalığı:

Tüberküloz spondiliti Pott hastalığı olarak da bilinir. Vertebra osteomyelitlerinin %20'sinden tüberküloz sorumludur. Pott hastalığında sıklıkla alt torakal ile üst lomber vertebralar etkilenir. Nadiren servikal ve üst torakal vertebraları da tutabilir. Vertebra anterior köşesini etkiler. Sonrasında diske ve komşu vertebra anterior köşesine uzanır. Tanı geciktiğinde (tanı ortalama bir yıl gecikirse) spondilit ve diskite ek olarak, intervertebral disk anteriorunda apse oluşur. Psoas

apsesinde Pott hastalığı ve tüberkülozdan şüphelenilmelidir.^{4,5}

Pott hastalığı bel ağrısı (nonspesifik), kilo kaybı, gece terlemesi ve tutulum alanında palpasyonda hassasiyete neden olabilir. Sıklıkla Pott hastalığının tanısı gecikir. Kifoza ve nörolojik defisite neden olabilir. Pott hastalarının %10-25'inde parapleji görülür.^{4,5}

Vertebra direkt grafisinde vertebra anteriorunda litik lezyon, anteriorda intervertebral aralıkta genişleme, disk alanında daralma, vertebra gövdesinde kollaps ile psoas kas gölgesinde genişleme ve kalsifikasyon görülebilir. MRG daha sensitiftir ve daha erken evredeki bulguları ortaya koyar. Pott hastalığı tanısı için direkt grafi ve MRG bulgularına ek olarak, pulmoner tüberküloz kliniği, tüberkülin deri testi (PPD: pürifiye protein derive) ve IGRA (interferon gama relasing assay) testinde pozitiflikler aranır. Cerrahi için endikasyon varsa, cerrahi sırasında biyopsi alınır.^{4,5}

Tüberküloz artriti:

Diğer septik artritlerden farklı olarak kronik monoartrite neden olur. Diz (en sık), kalça ve ayak bileği eklemleri sıklıkla etkilenir. Yavaş ve sinsi klinik doğası nedeniyle tanısı gecikebilir. Geç evrelerde eklemde ankiloz, periartiküler apse ve fistüle yol açması olasıdır.^{4,5}

Sinovyal sıvı analizinde protein yüksek ve glikoz (anlık kan glikozundan >40 mg/dL) düşüktür. Lökosit sayısı 2000-20.000 mm³ arasındadır ve dağılım lenfosit lehinedir. Bu analizler inflamatuvar artrit ve septik artrit ile ayrımında yetersizdir. Sinovyal sıvıda asido-rezistan basil (ARB) aranabilir ve tüberküloz kültürü yapılabilir,

ancak her ikisinin de duyarlılığı düşüktür. PCR ile basil aranabilir ve bu işlemin duyarlılığı daha yüksektir. Sinovyal doku biyopsisinde (laparoskopik veya açık) granülom görülebilir. Doku örneğinde ARB boyanabilir ve PCR ile basil aranabilir.^{4,5}

Tüberküloz osteomyeliti:

Sıklıkla tüberküloz artriti ile ilişkili ve birliktedir. Ancak nadiren artrit olmadan da olabilir. Sıklıkla femur, humerus gibi uzun kemiklerin metafiz bölümünde soliter lezyon olarak görülür. Daha az sıklıkla pelvis, kafa kemiği, kotlar ve mandibula gibi bölgelerde görülür. İmmünosupresiflerde, çocuklarda ve geriyatrik yaş grubunda birden fazla lezyona neden olabilir.^{4,5}

Tüberküloz osteomyelit ağrı ve komşu bölgede şişliğe neden olabilir. Yakınmalar başladıktan yaklaşık 6 ay ila iki yıl sonra tanı konur. Geç evrede komşu bölgede apse oluşabilir. El küçük kemikleri osteomyelitinde daktilit de görülebilir. Tüberküloz osteomyelite gece terlemesi, kilo kaybı gibi yakınmalar sıklıkla eşlik eder. Direkt grafide osteoporoz, litik/kistik lezyonlar, skleroz ve periostit görülebilir. El ve ayak parmak kemiklerindeki kistik lezyonlar 'Spina Ventosa' görünümü olarak adlandırılır. Direkt grafi ile görüntülenemeyecek yerdeki lezyonlar için MRG kullanılabilir.^{4,5}

Tüberküloz tenosinoviti:

Nadiren görülür. Sıklıkla tüberküloz artriti ve osteomyeliti ile ilişkilidir.^{4,5}

Poncet hastalığı:

İlk olarak 1897 yılında Anton Poncet tarafından geniş bir şekilde tarif edilen,

tüberküloza karşı gelişen reaktif artrit. Tüberküloz artritten farklı olarak eklemde basil gösterilemez. Ekstrapulmoner tüberküloz hastalarının yaklaşık yarısında gelişmektedir. Hastalarda klasik pulmoner tüberküloz bulunmayabilir. Artriti poliartiküler paterndedir, ateş eşlik eder ve Poncet hastalarının %6'sında eritema nodozum gelişebilir. Antitüberküloz tedavi başladıktan sonra artrit yatıştır ve hasar bırakmaz.^{4,5}

Intravezikal BCG ilişkili artrit:

Mesane kanseri tedavisinde, 1976 yılından beri intravezikal BCG (ivBCG) kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemi uygulanan hastaların %2'sinde reaktif artrit gelişmektedir. Ortalama 5-7 uygulamadan sonra ve son uygulamadan yaklaşık 14 gün sonra ivBCG uygulanan hastalarda bir ReA kliniği başlamaktadır. Diz ve ayak bilek eklemlerini etkileyen asimetrik monoartrit veya oligoartrite yol açar. ivBCG ile ilişkili artrit hastalarında HLA-B27 pozitifliği sıktır (%29), ancak nadiren aksiyel tutulumu neden olur. ivBCG ile ilişkili artritte periferik artrite (hemen hemen hepsinde görülür) ek olarak, ateş (%80), konjunktivit (%65) ve üretrit/balanit gibi ürogenital sorunlar (%35) görülmektedir. ivBCG ile ilişkili artritte akut faz reaktanların düzeyi yüksektir.⁶

ivBCG uygulamasından sonra artrit gelişenlerde ivBCG'ye devam edilirse artrit %83 kronikleşmektedir. Bu nedenle, artrit gelişenlerde ivBCG uygulamasının sonlandırılması önerilmektedir. ivBCG ile ilişkili artritin tedavisinde NSAİİ kullanılmaktadır. Yeterli yanıt olmazsa kortikosteroid verilebilir. BCG uygulaması durdurulanların %92'sinde remisyon bildirilmiştir.⁶

İnfektif Endokardit

İnfektif endokardit (İE) tahmini insidansı yüz binde 3-10'dur. E/K oranı ikidir. Sıklıkla kalp kapak hastalığı olan, intrakardiyak araç olanlarda, intravenöz (iv) ilaç bağımlılarında ve immünosupresif bireylerde görüldüğü bilinir. Ancak İE hastalarının yaklaşık yarısında bu bahsedilen risk faktörleri olmayabilmektedir. SLE ve anti-fosfolipid antikor (AFA) sendromu olan hastalarda İE riski yüksektir. Diğer taraftan, geriyatrik hastalar ve yoğun immünosupresif kullanan hastalar da risk altındadır.⁷⁻⁹

Ateş (%90) ve kalp kapaklarında üfürüm (%80) İE'nin en sık karşılaşılan bulgularıdır. Yeni başlayan üfürüm veya eskiden olan üfürümün şiddetlenmesi veya formasyonunda değişim İE'yi düşündürmelidir. Buradan fizik bakıda kalp oskültasyonunun değeri anlaşılmaktadır.⁷⁻⁹

Romatizmal hastalıklar ile karışabilen yönleri:

İE hastalarının %20-53'ünde KİS tutulumuna ait bulgular görülebilmektedir. Artralji ve bel ağrısı en sık karşılaşılan semptom iken; artrit, diskrit, sakroiliit ve tendinit en karşılaşılan KİS bulgularıdır. İE tanısında kullanılan Modifiye Duke kriterlerinden biri de RF pozitifliğidir. Artrit, akut faz reaktanların düzeyinin yüksekliği ve RF pozitifliği İE'nin RA başta olmak üzere, bağ dokusu hastalıkları (BDH) ile benzerlikleridir.⁷⁻⁹

Splinter hemoraji, Osler nodülleri ve Janeway lezyonu İE'nin deri bulgularıdır.

Bunların yanında, eritema nodozum ve deri ülserleri görülebilir. Akut faz reaktanların düzeyinde yükseklikler, ateş ve deri bulguları SLE ve vaskülitleri akla getirmektedir. İE vaskülit taklitçisi olarak kabul edilir. En sık, küçük çaplı damar vaskülitlerini taklit eder. Diğer taraftan, İE kriyoglobülinemiye neden olarak kriyoglobülinemik vaskülite neden olabilir.⁷⁻⁹

Tanı:

İE şüphesi halinde kan kültürü ve transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır. Bu aşamada tanıya ulaşılamazsa ve şüphe devam ediyorsa transözafageal EKO (TEE) yapılmalıdır. Kan sayımında lökositoz görülebilir. İE immün doğası ile akut faz reaktanların düzeyini artırabilir, trombositopeni, RF pozitifliği ve kriyoglobülinemiye neden olabilir.⁷⁻⁹

Tedavi:

İE tedavisi paranteral antibiyoterapi (bruselloz hariç) gerektirir. İlk akla; vankomisin ampicilin/sulbaktam ve gentamisin gelmektedir. Ancak enfeksiyon gelişen kapak, doğal veya protez kapak olması, erken veya geç tanı alması, etkenin belirlenip belirlenmemesi tedavi rejimini belirler. İE tedavisi tanıdan sonra hemen başlamalı, etkenin belirlenmesi beklenmemelidir. Antibiyoterapiye karşın kalp kapak değişimi gerekebilmektedir.⁷⁻⁹

Viral Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonlar birçok romatizmal hastalığın etiyolojik sürecini tetikleyebilmektedir. Diğer taraftan,

viral enfeksiyonlar KİS ile ilgili yakınma ve bulgulara neden olabilmektedir. Virüsler artrit, vaskülit, kriyoglobülinemi ve Sjögren sendromu benzeri klinik bulgulara neden olabilmektedir. HCV'nin kriyoglobülinemik vaskülit ve Sjögren sendromu; HBV'nin poliarteritis nodoza (PAN) vaskülit; ve parvovirus-B19'un artritler ile ilişki en iyi bilinen birlikteliklerdir. Bu bölümde, günümüzde popüler bir konu olan COVID-19 hastalığı ilk olarak ele alınmıştır. Ek olarak, parvovirus-19, viral hepatitler, HIV, HTLV-1 ve Chikungunya hastalığından bahsedilecektir.

A. SARS-Cov-2

Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus-2 (SARS-Cov-2) romatizmal hastalıklara benzer klinik ve laboratuvar bulgularına neden olabildiği gibi tedavisinde romatoloji pratiğinde kullanılan ilaçların etkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, SARS-Cov-2'nin neden olduğu COVID-19 enfeksiyonu geçtikten sonra akciğer, deri, damar ve eklemleri içeren post-COVID komplikasyonlara neden olabilmektedir.¹⁰⁻¹²

İnflamatuar artritler:

Parvovirus, HCV, HIV, Zika virüs ve chikungunya virüs gibi artrit yapabilen virüslerden farklı olarak koronavirusların inflammatuar artritler ile ilişkisi yoktu. Ancak SARS-Cov-2'nin inflammatuar artrite neden olduğu bildirilmektedir. Enfeksiyon ile artrit arası süre farklılıklar sergilemektedir. Post-COVID-19 artrit paterni de farklılıklar sergileyebilmektedir. Hastalar monoartrit

veya oligoartrit ile başvurabilirler. Eroziv değildir ve ılımlı tedaviler ile kontrol altına alınabilmektedir. Post-COVID-19 artrite sıklıkla entezit, tendinitin eşlik ediyor olması reaktif artrit akla getirmektedir. COVID-19 hastasında artrit geliştiğinde gut olasılığı da göz önünde tutulmalıdır. Favipiravir gibi antiviraller ürik asit düzeyini yükseltebilir.¹⁰⁻¹²

Bağ dokusu hastalıkları:

COVID-19 hastalarının %30'undan fazlasında AFA, anti-nükleer antikor (ANA), anti-Ro gibi otoantikorlar pozitif olabilir. Post-COVID-19 komplikasyonlar arasında hemolitik anemi ve immün trombositopeni sayılabilir. Ek olarak, SLE ve inflammatuar miyopati gelişen hastalar olduğu rapor edilmiştir.¹⁰⁻¹²

Vaskülitler:

SARS-Cov-2 ANCA pozitifliğine neden olabilir ve ANCA ile ilişkili vaskülitlerin oluşumunu tetikleyebilir. COVID-19 süresinde ve sonrasında kütanoz vaskülit bulguları gözlenebilir. Çocuk COVID-19 hastalarında Kawasaki hastalığına benzer bir sendrom tanımlanmıştır. İlerleyen zaman ile multisistem inflammatuar sendrom (MIS) adı daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. MIS in children (MIS-C) ve MIS in adult (MIS-A) ile Kawasaki hastalığının ayrımı dikkatli yapılmalıdır (Tablo 1). MIS-C SARS-Cov-2 enfeksiyonundan ortalama 4-6 hafta sonra oluşmaktadır. MIS-C'yi Kawasaki hastalığının vaskülit ile stafilokokal toksik şok sendromunu deri ve kardiyovasküler bulgularının bir arada görüldüğü durum olarak ifade etmek yanlış olmayacaktır. MIS-C'nin tedavisinde IVIG ve yüksek doz kortikosteroid kullanılmaktadır.¹⁰⁻¹²

Tablo 1. MIS-C ile Kawasaki hastalığının karşılaştırılması¹⁰⁻¹²

	MIS-C	Kawasaki hastalığı
Görüldüğü yaş grubu	Sıklıkla 8-10 yaş arasında	Sıklıkla < 5 yaş
Etnik dağılım	Hispanik ve siyah ırkta beyaz ırktan daha sık	Doğu Asyalılarda sık
Ateş	Var	Var
Lenfadenopati	Sık değil	Oldukça sık
Yoğun bakım desteği gerektirecek hemodinamik instabilite	Hemen hemen hepsinde	< %5 hastada
Çoklu organ disfonksiyonu	Sık	Nadir
Kardiyovasküler tutulum	Miyokardit ve perikardit sıktır. Koroner arter anevrizması olursa hafif karakterdedir.	Miyokardit görülmez. Koroner arter dilatasyonu ve anevrizması görülür.

Romatizmal hastalıklar ile karışabilen yönleri:

Enfeksiyöz ajanların inflamatuvar hastalıkların patogenezi tetiklemesi ve ilgili enfeksiyonlardan sonra ortaya çıkan inflamatuvar hastalıklar yeni bir kavram değildir. Ancak, SARS-Cov-2 IL-6 yolunu kullanmakta ve hiperinflamasyona neden olmaktadır. Bu aşamada erişkin Still hastalığı ve makrofaj aktivasyon sendromu ile benzerlikler sergiler. Post-COVID-19 evrede hastalar artrit ile başvurabilir, bu durumda reaktif artrit ve gut artriti akılda tutulmalıdır. Çocuklarda COVID-19 hastalığı hafif seyir sergilemektedir. Ancak post-COVID-19 evresinde, MIS-C olarak isimlendirilen, Kawasaki hastalığına benzer klinik bulgulara neden olabilir. Ek olarak, SARS-Cov-2 kütanoz vaskülitler ve ANCA ile ilişkili vaskülitleri tetikleyebilir.¹⁰⁻¹²

B. Parvovirus-B19

Eritema infeksiyozum (beşinci hastalık) ilk olarak 1889 yılında tarif edilmiş, 1966 yılında ise bu hastalık ile sinovit arasındaki ilişkisi ortaya konulmuştur. Bu hastalığın etkeni olan parvovirus-B19 ilk olarak 1975 yılında bulunmuş, ancak beşinci hastalığın etkeni olduğu 1983 yılında tespit edilmiştir. Beşinci hastalık çocukluk çağı döküntülü hastalıklarından biridir. Erişkinlerde parvovirus-B19 IgG antikor pozitifliği %40-60'tır. Kreş, okul gibi toplu alanlarda parvovirus-B19 ile enfekte olan çocuklar bu virüsü erişkin ev halkına bulaştırabilir.¹³

Klinik:

Parvovirus-B19 en sık solunum yolu ile bulaşır. İnkübasyon süresi 6-18 gündür. Ateş ve deri döküntüleri ilk yakınmalardır. Tokatlanmış yüz görünümüne neden olan eritema infeksiyozum en sık görülen

bulgusudur. Erişkinlerin %44'ünde görülen bu bulgu çocukların hemen hemen hepsinde görülür. Eritema infeksiyozum çıktıktan bir gün sonra boyun ve ekstremitelerde makülopapüler döküntüler (nadiren kaşıntılıdır) çıkar. Eldiven-çorap bölgelerine denk gelen papüler-purpurik deri lezyonuna da neden olabilir. Ancak bu deri bulgusu parvovirus-B19'un yanında, CMV, EBV, HHV-6, Coxsackie virüs ve kızamık ile ilişkili olduğu akılda tutulmalıdır.¹³

Parvovirus-B19 enfeksiyonu olan çocukların %8'inde, erişkinlerin ise %80'inde artrit görülür. Artrit olasılığı kadınlarda erkeklerden sıktır (%59 vs. %30). Çocuklardaki artrit paterni akut oligoartrit şeklinde; erişkinlerde ise akut poliartrit şeklindedir. En sık el küçük eklemleri tutulur. Artrit 1-3 hafta sonra yatıştır. Parvovirus-B19 artritlerinin %20'si kronikleşebilir ama non-erozivdir. Ek olarak, parvovirus-B19 aplastik anemiye neden olabilir. Aplastik anemi sıklıkla geçici karakterdedir.¹³

Romatizmal hastalıklar ile karışabilen yönleri:

Ateş, malar eritem ve hematolojik bulguları dolayısıyla parvovirus-B19 enfeksiyonunun SLE ile karıştırılması olasıdır. Diğer deri bulguları ise küçük çaplı damar vaskülitleri bulgularına benzetilebilir. Eklem tutulumu dolayısıyla, çocuklarda juvenil idiyopatik artrit (JIA); erişkinlerde RA, SLE ve belirlenememiş BDH ile karıştırılması olasıdır. RA'ya en fazla benzeyen inflamatuvar artrit yapan virüsler parvovirus-B19 ve HTLV I'dir. Parvovirus-B19 enfeksiyonunda artritlerin akut doğada olması ve non-eroziv seyri RA ile en belirgin farklarıdır.¹³

Tanı:

Kan örneklerinde parvovirus-B19 IgG ve IgM antikorları analiz edilebilir. Semptomların başlangıcından 3 gün sonra IgM pozitifleşir. Çok kısa süre sonra IgG de pozitifleşir. IgM 2-3 ay pozitif kalır, sonrasında negatifleşir ama IgG ömür boyu pozitif kalabilir. Kan, doku ve kemik iliği örneklerinde PCR ile virüs DNA'sının analizi bir diğer tanısal yoldur.¹³

Tedavi:

Parvovirus-B19 enfeksiyonu sıklıkla kendini sınırlayıcı karakterdedir. Tedavisi semptomatiktir. Artriti olan hastalarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Yeterli yanıt alınamazsa veya kontrendikasyon nedeniyle kullanılamazsa kortikosteroidler alternatiftir.¹³

C. Viral hepatitler

Birçok virüs karaciğeri etkiler, ancak HAV, HBV, HCV, HEV ve HDV hepatotrop virüs olarak bilinir ve ana hedef organ karaciğerdir. HDV defektif bir virüstür, HBV olmadan virülen değildir. Hepatotrop virüslerden HCV ve HBV'de romatizmal bulgular sıktır. HAV ve HEV'de ise KİS'yi ilgilendiren romatizmal bulgular daha nadirdir.¹⁴⁻¹⁶

Hepatit A virüsü:

HAV'da ekstrahepatik bulgular HCV ve HBV'dekinden daha nadirdir. Akut evrede hastaların %11'inde artralji ve daha azında artrit görülebilir. Kendini sınırlayıcı, geçici karakterdedir. Daha az olasılıkla kriyoglobülinemi ve vaskülit ile ilişkili olabilir. HAV'ın erişkin Still hastalığı ve sistemik inflamatuvar hastalığı tetikleyebildiği bilinmelidir.¹⁴

Hepatit E virüsü:

HEV'de nörolojik, hematolojik ve romatolojik ekstrahepatik bulgular daha sıktır. Bazen ekstrahepatik bulgular karaciğer bulgularını gölgede bırakır. HEV akut poliartrite neden olabilir. Karaciğer enzim yüksekliği ve akut poliartrit ile başvuran hastada akla gelmelidir. Nadiren, kronik HEV'de kriyoglobülinemi de görülebilir. HEV ilişkili artrit de kriyoglobülinemi de HEV klirensi sonrasında geriler.¹⁴

Hepatit B virüsü:

HBV ile klasik PAN arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Sıklıkla HBV enfeksiyonu erken evrelerinde oluşmaktadır (ortalama 6 ay). PAN hastalarının yaklaşık %50'sinde HbsAg pozitifdir. HBV ile enfekte bireylerin %5'inden azında PAN gelişmektedir. HBV ile ilişkili PAN'da kortikosteroid, plazmaferez ve antiviral tedaviler kullanılmaktadır. Antiviral tedavi ile vaskülit bulguları regrese olmaktadır.^{14,15}

Akut HBV'nin daha prodromal evresinde (bazen sarılık yakınmasından da önce) eklem yakınmaları başlar. Hastaların yaklaşık %30'unda artralji ve artrit görülebilir. Artrit simetrik poliartrit paternindedir. Kronik HBV'de ise asimetrik poliartrite neden olmaktadır. HBV ile enfekte bireylerin yaklaşık %12'sinde RF pozitifdir. Diğer taraftan, HBV ile enfekte bireylerden arriti olanlarda RF pozitifliği %46'ya kadar çıkmaktadır. Anti-CCP için de aynı bulgular rapor edilmiştir. HBV ile enfekte bireylerde RF ve anti-CCP pozitif ise HBV ile ilişkili artrit olasılığı daha yüksektir. HBV ile ilişkili artritler non-erozivdir.^{14,15}

HBV miyalji ve kronik yorgunluk sendromu bulgularına yol açabilir. HBV ile enfekte bireylerde fibromiyalji olasılığı yüksektir (%5 vs %32). Non-HCV kriyoglobülinemilerin %10'unda HBV tespit edilmiştir. Kriyoglobülinemi varlığında purpura, artralji, nöropatik ağrı ve sıkka semptomları olur. Bu veriler HBV'nin fibromiyalji ve Sjögren sendromunu taklit edebildiğini desteklemektedir. Ön tanıda fibromiyalji ve Sjögren sendromu düşünülen hastaların HBV için tetkik edilmesi gereklidir.

HBV membranöz glomerülonefrit ve membranoproliferatif glomerülonefrit ile ilişkili bulunmuştur.^{14,15}

Hepatit C virüsü:

HCV ile enfekte bireylerin %6-20'sinde artralji ve daha azında artrit bildirilmiştir. Eklem yakınmaları poliartiküler, simetrik karakterde ve sıklıkla el küçük eklemler bölgesine yerleşiktir. Diğer taraftan, HCV RF ve ANA pozitifliği ile ilişkilidir. Bu veriler HCV ilişkili artrit ve artraljinin RA ile karıştırılabileceğini destekler niteliktedir (Tablo 2). HCV hastalarının %40-60'ında mikst kriyoglobülinler pozitifdir. Ancak sadece %5'inde kriyoglobülinemi hastalık bulguları ortaya çıkar (miyalji, artralji/artrit, periferik nöropati, purpura ve glomerülonefrit). Kriyoglobülin pozitif HCV hastalarında eklem yakınmaları çok daha yüksektir. Kriyoglobülini pozitiflerde RF pozitifliği daha sıktır. HCV hastalarında RF pozitifliği (eklem yakınması olmayanlarda %15) genel popülasyondan sıktır. HCV hastalarının %5'inden azında anti-CCP pozitifdir. Eklem yakınması olan HCV hastalarında RF pozitifliği %60'a kadar çıkmaktadır.^{14,16}

Tablo 2. HCV ile ilişkili artrit ile romatoid artrit in karşılaştırılması

	HCV ile ilişkili artrit	Romatoid artrit
RF	<%60	%60-80
Anti-CCP	%2-4	%60-80
ANA	%10	%30
Kriyoglobülin	%40-60	%1
Eroziv artrit	Yok	Var
Subkutan nodül	Yok	Var

RF: Romatoid faktör, CCP: Siklik sitriline peptit, ANA: Anti-nükleer antikor

HCV hastalarının %20-30'unda kuru ağız, kuru göz gibi sikka semptomları görülür. HCV hastalarının yaklaşık %10'unda ANA pozitifdir. Kriyoglobülinemi, primer Sjögren sendromu ve HCV birbirine yakın semptomlara neden olabilir. Herhangi biri akla geldiğinde diğer ikisinin olmadığı gösterilmelidir. HCV miyalji ve kronik yorgunluk sendromu bulgularına yol açabilir. HCV ile enfekte bireylerin yaklaşık %20'sine fibromiyalji eşlik eder.^{14,16}

D. HIV

HIV retrovirüsler ailesinden lentivirüs cinsi bir RNA virüsüdür. HIV cinsel yolla, kan ve kan ürünleri aracılığı ile bulaşır, ek olarak doğum sırasında anneden bebeğine bulaşabilir. Bulaştıktan 1-6 hafta sonra nonspesifik viral enfeksiyonlarda görülebilen ateş, miyalji, artralji gibi yakınmalara neden olur. Bu akut evre 2-4 hafta sürer. Hasta akut evreden başlayarak bulaştırıcıdır. Hastaların %95'inde 6-12 hafta içerisinde antikorlar gelişir. Akut evreyi ortalama 8-10 yıl asemptomatik evre izler. Kronik evrede ise immün yetmezlik bulguları belirgin hale gelir. Kazanılmış immün yetmezlik sendromu

(AIDS: acquired immune deficiency syndrome) HIV enfeksiyonunun en önemli komplikasyonudur. HIV ile enfekte hastaların %3-71'inde romatizmal bulgular oluşabilmektedir. Antiretroviral tedavilerin 1997 yılından sonra kullanılmaya başlaması ile HIV'in romatizmal bulguları önemli oranda değişmiştir.¹⁷⁻¹⁹

HIV ile ilişkili kas-iskelet sistemi bulguları:

HIV immün yetmezliğe neden olur, CD4+ T lenfositleri hedef alır. Böylece, inflamatuvar romatizmal hastalıkların sıklığı azalır. Ancak oportunistik enfeksiyonlar sıklıkla ve bu oportunistik enfeksiyonlar septik artrit ve reaktif artritlere neden olabilir. HIV ile enfekte bireylerde ortaya çıkan romatizmal bulgular: Septik artrit, HIV ile ilişkili artrit, reaktif artrit, miyopati, Sjögren sendromu benzeri klinik, diffüz infiltratif lenfositoz sendromu (diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome [DILS]), lupus benzeri klinik ve vaskülitlerdir. Sjögren sendromu ile DILS (Tablo 3) önemli oranda benzer klinik bulgulara neden olmaktadır. Parotitis DILS'de Sjögren sendromundan daha sıklıkla görülür. Sjögren sendromunda periferik kanda ve glandüler dokuda CD4+ T lenfosit artar; DILS'de ise CD8+ T lenfosit sayıları artmaktadır (Tablo 4).¹⁷⁻¹⁹

Tablo 3. DILS için önerilen tanı kriterleri

HIV enfeksiyonu için seroloji pozitif
Bilateral parotis bezi şişliği veya kserostomi
Bu yakınma/bulgular 6 aydan daha uzun süredir var
Tükürük bezi biyopsisinde lenfositik infiltrasyon var iken, granülom veya neoplazi bulgusu yok
Tanı için yukarıdakilerin hepsi karşılanmalı

DILS: Diffüz infiltratif lenfositoz sendromu, HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

Tablo 4. DILS, primer Sjögren sendromu ve IgG4 ile ilişkili hastalığın karşılaştırılması

	<i>DILS</i>	<i>Primer SjS</i>	<i>IgG4 ilişkili hastalık</i>
Dokudaki lenfositler	CD8+ T hücre	CD4+ T hücreler	CD4+ T hücre IgG4+ plazma hücreleri
Glandüler bulguları	Sikka semptomları Ciddi parotit	Sikka semptomları İlmlı parotit veya yok	Sikka semptomları yok Parotis bezinde şişlik
Labaratuvar	Lenfositoz Hipergamaglobülinemi	Lenfopeni Hipergamaglobülinemi	Lenfosit: Nonspesifik IgG4 >135 mg/dL Hipergamaglobülinemi
Otoantikorlar	Otoantikorlar nadiren pozitif	RF, ANA, anti-Ro, anti-La pozitifliği	Oto-antikorlar nadiren pozitif Anti-Ro ve anti-La negatiftir
İlişkili HLA lokusları	DR5, DR6	B8, DR2, DR3, DQ2	DR4, DQ4

DILS: Diffüz infiltratif lenfositoz sendromu, SjS: Sjögren sendromu, RF: Romatoid faktör, ANA: Antinükleer antikor, HLA: İnsan lökosit antijeni

HIV ile enfekte kişilerin cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve iv ilaç bağımlılığı gibi ilave risk faktörleri ve HIV enfeksiyonu sonrasında oluşan oportunistik enfeksiyonlar ReA riskini artırmaktadır. HIV ile enfekte bireylerin %01.-11'inde ReA görülmektedir. Benzer şekilde PsA riski de yüksektir. Artritler konusu ele alındığında HIV ile ilişkili artrit kavramına dikkat etmek gerekir ve HIV ile enfekte kişilerin %0.4-13.8'inde görülebilir. Periferik SpA'nın eklem tutulumuna benzer paterndedir. Bu nedenle, HIV ile enfekte kişilerde görülen ReA'dan ayrılması oldukça güçtür. HIV ile ilişkili artrit: HLA-B27 negatiftir, sakroiliit yoktur ve ReA için riskli kabul edilen enfeksiyon öyküsü olmayacaktır. Diğer taraftan, HIV ile ilişkili artritin HIV'e reaktif geliştiği de bildirilmiştir.¹⁷⁻¹⁹

Antiretroviral tedaviler sonrası HIV ile ilişkili romatizmal bulgular:

Antiretroviral tedaviler HIV tedavisinde oldukça başarılıdır, ancak bu ilaçların

kendisi bazı romatizmal bulguları arttırmaktadır (miyopati, osteonekroz, osteoporoz ve bağışıklığın yeniden kazanılmasında yangı sendromu [IRIS: immune reconstitution inflammatory syndrome] gibi). Antiretroviral tedavi DILS sıklığını belirgin azaltmış, ancak IRIS riskini artırmıştır.¹⁷⁻¹⁹

Bağışıklığın yeniden kazanılmasında yangı sendromu tüberküloz tedavisi sırasında görülen, hastada kısa iyilik halinin arkasından durumundaki kötüleşmenin nedenidir. Günümüzde IRIS'in bir numaralı nedeni HIV tedavisinde kullanılan antiretroviral tedavilerdir. HIV nedeniyle immünosupresif hastalarda etkin antiviral tedavi ile viral yük baskılanmakta ve CD4+ T lenfosit sayısı artmaktadır. Ancak hastalarda çok kısa zamanda, sıklıkla kendini sınırlayıcı karakterde paradoksik inflamatuvar hastalıklar oluşmaktadır. Var olan inflamatuvar hastalık alevlenir veya daha önce olmayan inflamatuvar

hastalıklar ortaya çıkar. RA'dakine benzer artritler, SLE, kutanöz lupus, sarkoidoz ve inflamatuvar miyopatiler IRIS'de görülebilen inflamatuvar hastalıklardır.¹⁷⁻¹⁹

HIV ile enfekte kişilerde osteoporoz riski 3.7 kat yüksektir. HIV hastalarında %15 osteoporoz, %52 osteopeni görülmektedir. Sonuç olarak, osteoporotik kırık riski de yüksektir. Düşük CD4+ T lenosit sayısı, HCV ile koenfeksiyon ve antiretroviral tedavi HIV hastalarındaki osteoporoz riskiyle ilişkili bulunmuştur. HIV ile enfekte bireylerde osteonekroz riskinin 10 kat kadar yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak HIV hastalarında artan osteonekroz riskinin nedeni tam olarak açıklanamamıştır.¹⁷⁻¹⁹

HIV tanısı:

HIV antikorları ve HIV antijeni (p24) ELISA yöntemleri ile analiz edilebilir. Ek olarak, HIV RNA'sı PCR ile tespit edilebilir. Ancak bu testlerin yalancı pozitifliklerinin sık olduğu akılda tutulmalıdır.¹⁷⁻¹⁹

E. İnsan T hücreli lenfotropik virus Tip I (Human T-cell lymphotropic virus type I [HTLV-I])

HTLV-I bir retrovirüstür. Japonya ve Karayipler'de endemik enfeksiyona neden olmaktadır. Perinatal, cinsel yolla ve kan ürünleri ile bulaşır. RA'ya oldukça benzeyen, simetrik poliartrite neden olur. HTLV-I artriti sıklıkla yaşlı kadınları etkiler. RF pozitifliği eşlik edebilir ve direkt grafilerde hafif de olsa erozyonlar dahi görülebilir. HTLV-I artriti tedavisinde NSAİİ, düşük doz kortikosteroid, metotreksat ve sulfasalazin kullanılabilir.²⁰

F. Chikungunya hastalığı

Chikungunya virüsünün neden olduğu, artrite yol açabilen, akut ateşli bir hastalıktır. Chikungunya virüsü ile enfekte bireyi ısırarak sivrisinekler (*Aedes aegypti* ve *Aedes albopictus*) bu virüsü diğer insanlara bulaştırır. Bu sivrisinekler gündüz ve gece ısırır. Aynı tür sivrisinekler Dang Hummasını da bulaştırmaktadır.²¹

Semptomlar genellikle enfekte sivrisinek tarafından ısırıldıktan 3-7 gün sonra başlar. Hastalığın klinik bulgularını iki evreye ayırmak mümkündür (Tablo 5). En sık görülen yakınmalar ateş ve artrit. Chikungunya hastalığı sıklıkla ölümle sonuçlanmaz. Hastaların çoğu bir hafta içinde daha iyi hisseder. Ancak, hastaların yaklaşık yarısında artritler 6 ay devam edebilir.²¹

Tablo 5. Chikungunya hastalığı klinik ve laboratuvar bulguları

	Erken evre (<10 gün)	Geç evre (>10 gün)
Klinik	• Ateş • Simetrik poliartrit (el bileği, ayak bileği, el ve ayak küçük eklemlerinde) • Döküntüler • Konjunktivit	• El küçük eklemlerinde artrit ve tenosinovit 6 aya kadar devam edebilir.
Laboratuvar	• Sitopeniler (lökopeni, trombositopeni) • Transaminazlarda yükseklik • Virüs PCR testi pozitifdir.	• Virüse karşı oluşan IgM ve IgG tipi antikorların düzeyi 4 kattan fazla yükselmiştir.

IgM: İmmünoglobülin M, IgG: İmmünoglobülin G, PCR: Polimeraz zincir reaksiyon

Romatizmal hastalıklar ile karışabilen yönleri:

Simetrik poliartritleri nedeniyle chikungunya hastalığı RA ve SLE ile karıştırılabilir. Simetrik poliartritin akut başlangıcı ve eşlik eden ateş erişkin Still hastalığını da akla getirir. Ancak chikungunya hastalığının özellikle erken evresinde oluşan sitopeniler erişkin Still hastalığı ile ayırımı kolaylaştırır.²¹

Tanı:

Yakınmaların başlangıcından önceki 15 gün içerisinde Afrika ve Güneydoğu Asya seyahati olanlarda chikungunya hastalığından şüphelenilmelidir. Hastalığın erken evresinde, ateşli dönemde, virüsün RNA'sı PCR ile gösterilebilir. Geç evrede ise virüse karşı IgM ve IgG yapısında antikorlar tespit edilebilir.²¹

Tedavi:

Chikungunya hastalığının spesifik tedavisi olmadığı için destek tedaviler ile idare edilir. Artrit için NSAİİ yeterli olacaktır. Artrit kronikleşir ve NSAİİ ile kontrol altına alınamazsa kortikosteroid veya metotreksat kullanılabilir.²¹

Lyme Hastalığı

Bannwarth sendromu, eritema kronikum migrans ve akrodermatitis kronika atrofikans Lyme hastalığı (Lyme borelyoz) için kullanılmış diğer isimlerdir. 1976 yılında ilk tanımlandığında çoğu vakanın Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) Lyme kasabası bölgesinde kümelenmesinden dolayı bu isimle anılmıştır. Ancak günümüzde bu hastalık Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya ülkelerinde görülebilmekte ve görülebildiği alanlar her geçen gün genişlemektedir.^{22,23}

Lyme hastalığında etken spiroket sınıfından *Borrellia* cinsi spiralli bakterilerdir ve vektörü ise *ixodes* cinsi kenelerdir. ABD'de *ixodes scapularis*, Avrupa'da *ixodes ricinus* ve Asya'da *ixodes persulcatus* cinsi kenelerin aracılığı ile hastalık bulaşmaktadır. Kene ısırığı ile bulaşan hastalıkların en sık görülenidir. Haliyle, yaz aylarında ve riskli grupta (tarım ve orman işçileri gibi) bu hastalığın görülmesi daha olasıdır. Coğrafik bölgelere göre neden olan *borrellia* cinsi de farklıdır. *Borellia burgdorferi* ABD'de en sık etken iken, Asya ve Avrupa'da en sık etkenler *Borellia afzelii* ve *Borellia garini*'dir. *Borellia burgdorferi* enfeksiyonunda eklem yakınmaları ön planda, *Borellia afzelii* enfeksiyonunda deri bulguları ön planda ve *Borellia garini* enfeksiyonunda nörolojik bulgular ön plandadır.^{22,23}

Klinik:

Kene ısırığı ağrısızdır, hastalar tarafından çoğu zaman fark edilemez. Kene ısırığı 24 saatten uzun sürerse *Borrellia* bulaşı olur. Hastalığın ilk evresinde (Tablo 6) kenenin ısırıldığı yerde eritema migrans olarak adlandırılan ve Lyme hastalığının en karakteristik bulgusu oluşur. Kene ısırığından günler sonra (3-32 gün) eritema migrans oluşur, 5 cm çapı aşan boyutlarda olabilir, sınırları belirgindir ve ortasında kene ısırık izi belirgindir. Eritema migrans düzenli eritematoz görünümündedir, biraz kaşıntılı olabilir ama kesinlikle ağrısızdır. Hastalar kene ısırığından ve bu cilt lezyonundan habersiz olabilir. İlerleyen zamanda eritema migransın ortası solmaya başlar ve 'Bulls Eye' görünümü ortaya çıkar. Eritma migrans 30 günden kısa sürede kendiliğinden, tedavi edilmese dahi kaybolur. Hastalığın ilk evresinde bölgesel lenfadenopati oluşabilir. Ancak enfeksiyon hala lokalize olduğu için enfeksiyonlara has konstitusyonel bulgular bu evrede görülmez.^{22,23}

Hastalığın ikinci evresinde Lyme artık dissemine olmuştur. Eritema migrans kaybolmuştur. Yerine sekonder annüler deri lezyonu gelişebilir. Ateş, halsizlik, baş ağrısı, artralji, miyalji gibi konstitusyonel yakınmalar oluşabilir. Kalpte miyokardit ve AV nod ileti defektlerine neden olabilir. Bu kardiyak bulgular haftalar içerisinde kaybolur. Nörolojik olarak menenjit ve kafa çifti nöropatisine (en sık 7. sinir etkilenir) neden olabilir.^{22,2}

Geç enfeksiyon (evre 3) döneminin en belirgin bulgusu artrittir. Hastaların %60'ında gelişmektedir. En sık monoartrit, daha az olasılıkla oligoartrit paternindedir. Diz en sık tutulan eklemdir. Şişlik ön plandadır, birden oluşur ve ağrısı çok olmayabilir. İntermittan ve persistan seyir gösterebilir. Artritte sıklıkla haftalar veya aylar içerisinde remisyon oluşur. Nadiren bir yıldan uzun süren kronik artrite neden olabilir. Ek olarak, artritler antibiyotiğe hassas (3 aydan kısa süreli antibiyotik ile iyileşen) ve antibiyotiğe dirençli (3 aydan uzun süreli antibiyotik ile iyileşemeyen) olarak da iki gruba ayrılabilir.^{22,23}

Romatizmal hastalıklar ile karışabilen yönleri:

Artrit paterni dikkate alındığında Lyme hastalığı juvenil idiyopatik artrit, ailesel Akdeniz ateşi (FMF), psödogut alevlenmesi, periferik spondilartitler ve Behçet hastalığı ile karıştırılabilir. Ek olarak, kronik evre cilt lezyonu lokalize skleroderma (morfea) ile karıştırılabilir.^{22,23}

Tanı:

Lyme hastalığı tanısı için eklemde *Borrelia* DNA'sı PCR ile araştırılabilir. Kanda *Borrelia* antikorlarına ELISA ve Western blot yöntemleri ile bakılabilir.^{22,23}

Tedavi:

Tedavi kene ile mücadele kapsamında ilaçlamalar ve riskli bölgelerde uygun kıyafet giyilmesi ile başlar. Kene ısırıldığında 24 saat içerisinde çıkarılırsa bulaş olmayacağı bildirilmektedir. 72 saat kadar olan bölümde tek doz 200 mg doksisiklinin koruma sağlayabileceği gösterilmiştir. Lyme hastalığı için geliştirilen aşı etkili olamamıştır.^{22,23}

Tablo 6. Lyme hastalığı evreleri ve klinik bulguları

Evreler	Evrelerin tanımı	Yakınma ve bulgular
Evre 1	Lokalize erken enfeksiyon	- Eritema migrans - Bölgesel lenfadenopati
Evre 2	Dissemine erken enfeksiyon	- Sekonder annüler deri lezyonu - KİS: Artralji, miyozit, osteomyelit - Nörolojik: Menenjit, kafa çifti nöropatisi, ensefalit - Kalp: Miyokardit, AV nod ileti defektleri
Evre 3	Geç enfeksiyon	- Deri: Akrodermatitis kronika atrofikans ve lokalize skleroderma benzeri lezyonlar - KİS: Artrit, entezit - Nörolojik: Ensefalopati, kronik aksonal radikülopati

KİS: Kas-iskelet sistemi, AV: Atriyoventriküler

Tedavi için oral doksisisiklin (2 x 100 mg, 30 gün) veya amoksisiklin (3 x 500 mg 30 gün); parenteral serftriakson (2 g/gün, 30 gün) kullanılmaktadır. Kardiyak tutulum ve nörolojik tutulum (nöroborelyoz) parenteral tedavi gerektirmektedir. Artrit için sıklıkla oral tedavi yeterli olabilmektedir. Ancak persistan artrit halinde 30 günlük oral tedaviye ek olarak 30 gün parantal tedavi verilmesi önerilmektedir. 60 günü aşan antibiyotik tedavisine karşın artrit hala devam ediyorsa NSAİİ ve DMARD (hidroksiklorokin veya metotreksat) kullanılabilir. NSAİİ ve DMARD tedavilerine karşın artrit 6 ayı aşkın süredir devam ediyorsa artroskopik sinovektomi yapılabilir.^{22,23}

Whipple Hastalığı

Whipple hastalığı ilk olarak 1907 yılında İstanbul'da görev yapmış misyoner bir hekimde saptanmıştır. Etken olan mikroorganizma ilk olarak 1961 yılında görüntülenmiş ve daha sonrasında Tropheryma whipplei olarak isimlendirilmiştir. Bu mikroorganizma fekal-oral yolla bulaşır. Çiftlik işçileri, bDMARD kullananlar, immün yetmezliği olanlar ve kronik böbrek yetmezliği olanların riskli grubu oluşturduğu bildirilmektedir. Sıklıkla orta yaşlı erkeklerde karşılaşılmaktadır. Nadir görülen bu enfeksiyöz hastalığın tanısı, heterojen klinik sergilemesi (Tablo 7) ve enfeksiyonun asıl yerleşim yeri olan GİS bulgularının artrit gibi non-spesifik bulgulardan sonra ortaya çıkması (Tablo 8) nedeniyle sıklıkla atlanmakta, tanı gecikmektedir.^{24,25}

Klinik:

Klasik Whipple hastalığında ilk klinik bulgu rekürren artritir. Hastaların %80'inden fazlasında artrit oluşmaktadır. Ancak

hastalar artrit başladıktan birkaç yıl sonra tanı aldığında sıklıkla Whipple hastalığı diğer bulguları da ortaya çıkmaktadır (Tablo 8). Artrit başlangıcı ile Whipple hastalığı tanısı arasında geçen sürenin ortalaması 6 yıldan uzundur.^{24,25}

Tablo 7. Whipple hastalığında klinik bulgular

Klasik Whipple hastalığı	Kronik lokalize enfeksiyon
Kilo kaybı (%79-99)	Endokardit
Gastroenterit (%63-85)	Ensefalit
Karın ağrısı (%23-60)	
Artrit (%73-80)	
Nörolojik bulgular (%6-63)	

Tablo 8. Whipple hastalığı klinik bulgularının zamana göre dağılımı

Erken evre (<6 yıl)	Orta evre (6-8 yıl)	Geç evre (>8 yıl)
Artrit	İshal (%72-81)	Nörolojik semptomlar
Ateş (%19-54)	Kilo kaybı	
	Karın ağrısı	
	Lenfadenopati (%23-60)	

Artritler intermittan ve gezici karakterdedir. Artrit atağı saatler içerisinde sönmektedir. Ara dönemde eklemlerde herhangi bir bulgu gözlenmez. Bu durum palindromik romatizma ile benzerlik sergiler. Sıklıkla büyük eklemleri tutar, küçük eklemleri nadiren etkiler. Whipple hastalığı nadiren kronik poliartrite neden olur, RF ve CCP negatiftir, ancak RA hastalarında görülen eklem destrüksiyonuna (eklem aralığında daralma, ankiloz gibi) neden olabilir. Bu durumda RA ile karıştırılması olasıdır. Nadiren, diskrit yapabilir ve aksiyel iskelet sistemini etkileyebilir.^{24,25}

Hastalığın erken evresinin bir diğer bulgusu ateştir.^{24,25}

Bulaştan ortalama 6-8 yıl sonra GİS'e özgü ishal, kilo kaybı, karın ağrısı gibi bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu evrede klasik Whipple hastalığında lenfadenopatiler, gözde üveit, kardiyovasküler sistemde endokardit, santral sinir sistemi (SSS) tutulumuna bağlı hareket hastalıkları görülebilir. Endokardit ve ensefalit klasik Whipple hastalığı geç evresinde görülebilir. Ancak kronik lokalize hastalıkta, diğer bulgular olmadan, izole endokardit veya ensefalit yapabildiği akılda tutulmalıdır.^{24,25}

Romatizmal hastalıklar ile karışabilen yönleri:

Artrit paterni dikkate alındığında en sık palindromik romatizma, palindromik başlangıçlı RA, kristal artritler ile karıştırılabilir. Akut fazların düzeyi yüksektir, RF ve CCP negatiftir. Whipple hastalığı, simetrik destrüktif poliartrit yaparak RA ve aksiyel iskelet sisteminde diskrit, faset artrit, sakroiliit ve üveit yaparak aksiyel SpA ile nadiren karıştırılmaktadır.^{24,25}

Tanı:

Whipple hastalığı tanısında PCR ve histopatoloji kullanılmaktadır. Yanlış negatiflikleri dikkate alındığında ikisi birlikte kullanılmalıdır. Duodenum veya jejunumdan biyopsi alındığında lamina propria ve submukozada PAS (Periyodik Asit Schiff) pozitif köpüksü makrofajlar görülebilir. Aynı dokudan Tropheryma whipplei PCR ile araştırılabilir. Sinovyal sıvı, tükürük, dışkı, beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve doku örneklerinde PCR ile mikroorganizma aranabilir. Lenfadenopati ve endokardit gibi kronik lokalize hastalıkta PAS boyasında

kanıtlar aranır ve aynı doku örneklerine PCR uygulanabilir.^{24,25}

Tedavi:

Tedavi edilmediğinde ve hatta antibiyotik tedavisine rağmen ölümcül bir hastalık olduğu bilinmelidir. Antibiyotik tedavisi ile bir haftadan kısa sürede ateş, artrit ve ishal gibi yakınmaları geriler. Ancak tedavi en az bir yıla uzatılmalıdır. SSS, kalp ve göz bulguları daha geç sürede kontrol altına alınabildiği gibi nüks ve mortalite olasılıkları yüksektir. Trimetoprim/ sulfametoksazol ile doksisisiklin ilk tercih, seftriakson ve meropenem ise alternatif antibiyotiklerdir. Hidroksiklorokin (600 mg/gün) ile doksisisiklin (200 mg/gün) kombinasyonu bir yıl süre kullanılır. Kronik lokalize enfeksiyon durumunda tedavi süresi 18 aya kadar uzatılır. Bu sürelerin sonunda hidroksiklorokin sonlandırılır, ancak doksisisikline PCR negatif gelinceye kadar devam edilir.^{24,25}

Septik Artrit

Bakteremi durumunda mikorganizmanın hematogen yol ile ekleme ulaşması septik artritte yol açar. Yumuşak doku enfeksiyonu, osteomyelit gibi durumlarda mikroorganizma ekleme komşuluk yolu ile ulaşabilir. Açık yaralanma, cerrahi ve invaziv işlemlerde mikroorganizma doğrudan ekleme ulaşabilir. Septik artrit insidansı yüz bin hasta yılında 4 ile 29 arasındadır. Septik artrit hastalarına çoğu zaman yatkınlık oluşturan risk faktörü (Tablo 9) eşlik eder ve risk faktörü varlığına göre septik artrit insidansı değişmektedir. Diğer taraftan, predispozisyon oluşturan risk faktörüne göre etken olan mikroorganizma da farklılık göstermektedir. Sırasıyla: stafilokoklar (%40), streptokoklar (%28), gram negatif

basiller (%19), mikobakteriler (%8), gram negatif koklar (%3), gram pozitif basiller (%1) ve anaeroblar (%1) septik artrite neden olan mo'lardır. Kedi ve köpek ısırıklarında en olası etken Capnocytophaga türleri ile Pasteurella multocida; balık tankı temizleyende Mycobacterium marinum; iv ilaç bağımlısı olanlarda Pseudomonas aeruginosa ile Staphylococcus aureus ve hiposplenizmi olanlarda en sık etken Salmonella türleridir.^{26,27}

Nongonokokal septik artrit sıklıkla monoartrit patern sergiler ve %20'den az hastada oligoartiküler patern görülür. Akut monoartritli hastalarda septik artrit olmadığı gösterilmelidir. Naif eklemde septik artrit gelişirse en sık diz eklemi tutulur (protez eklemde septik artrit olursa ilgili eklem tutulacaktır). Kalça, omuz, dirsek, ayak bileği ve el bilek eklemleri diğer tutulabilecek eklemlerdir. Gonokoksik septik artrit:

Migratuar artralji, tenosinovit ve non-eroziv artrit ile gider. Cinsel açıdan aktif yaşlarda artriti olan hastalarda Neisseria gonore akılda tutulmalıdır. Kadınlarda enfeksiyonun mukozal bulguları hafif formda olabilir ve hasta farkında olmayabilir.^{26,27} Prostetik eklemde septik artrit sıklıkla postoperatif erken evrede başlar (<3 ay). Staphylococcus aureus ve gram negatif basiller en olası etkenlerdir. Gecikmiş protez enfeksiyonunda (postoperatif 3-24 ay içerisinde oluşur) ise olası etkenler koagülaz negatif stafilokoklar ve Propionibacterium acnes'tir. Erken ve gecikmiş protez enfeksiyonunda mikroorganizma eklem aralığına operasyon sürecinde ulaşmıştır. Protez uygulanmış eklemde 24 aydan sonra ortaya çıkan septik artrit naif eklemlerde görülene benzer klinik ve etiyolojik dağılım göstermektedir.^{26,27}

Tablo 9. Septik artrit için risk faktörleri^{26,27}

Sistemik faktörler	Osteoartrit Romatoid artrit Diabetes mellitus Kronik böbrek yetmezliği Malignite
Lokal faktörler	Eklem travması Eklem cerrahi işlemler (artrosentez, artraoskopi ve cerrahi işlemler) Protez eklem varlığı
Sosyal faktörler	Mesleği gereği hayvanlar ile teması olanlar (veteriner, çoban vb.) Düşük sosyoekonomik durum iv ilaç bağımlılığı Alkolikler Cinsel yolla bulaşan hastalıklar için risk faktörleri
Diğer faktörler	İleri yaş Uzun hospitalizasyon Biyolojik ilaçlar ve immünosupresif kullanmak Endemik bölgeye seyahat

Tanı:

Septik artrit düşünülen hastaya doğrudan ampirik antibiyoterapi başlanılmalıdır. Kan sayımında lökositoz, akut faz reaktanlarının düzeyinin yüksek olması septik artriti destekler. Artrosentez ile alınan sinovyal sıvı analiz edilmelidir. Sinovyal sıvının rengi, şeffaflığı ve vizkozitesi ipuçları sunar (Tablo 10). WBC sayısının $>50.000 \text{ mm}^3$ olması ve dağılımda >75 nötrofil varlığı septik artrit lehinedir. Ancak inflamatuvar artritlerde ve kristal artritlerde de WBC sayısı yükselmiş olabilir.^{26,27}

Tedavi:

Septik artrit tedavisinde gecikme durumunda eklemde kalıcı hasarlar oluşur. Tedaviye şüphe aşamasında, ampirik olarak başlanılmalıdır. 15-21 gün parenteral antibiyotik kullanımı sonrası, oral antibiyotikler ile septik artrit tedavisi 4-6 haftaya uzatılabilir. Ek olarak, açık cerrahi, laparoskopik yöntemlerle veya artrosentez ile pürülan sıvının uzaklaştırılması, özellikle ilk 5 gün oldukça önemlidir.^{26,27}

Reaktif Artrit

Gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistem (GÜS) enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkan steril artrit reaktif artrit (ReA) olarak kabul edilir. Birçok enfeksiyon sırasında ve sonrasında reaktif artritler gelişebilmektedir. ARA, PSRA, Poncet hastalığı ve HIV hastalığı sırasında gelişen reaktif artritler en meşhurlarıdır. Ancak ReA olarak kabul edilen SpA grubu hastalıklardan biri olan ve GİS ile GÜS enfeksiyonları sonrasında ortaya çıkan formudur. Shigella (S. Flexneri), salmonella (S. thyphimurium ve S. enteridis), kamfilobakter (C. jejuni), yersinya (Y. enterocolitica ve Y. pseudotuberculosis) ve klamidyalar (C. trachomatis ve C. pneumonia) ReA'yı tetiklediği bilinen ve kabul edilen mikroorganizmalardır.^{28,29} Kavram kargaşasını gidermek üzere; klasik ReA, enfeksiyonla ilişkili artritler ve post-enfeksiyöz artritler gruplandırılması önerilmektedir.^{28,29}

Epidemiyolojik veriler açısından eldeki kanıtlar incelendiğinde, coğrafik bölgelere göre ReA insidansının ve klinik şiddetinin

Tablo 10. Farklı hastalıklarda sinovyal sıvı analizi sonuçları

	Renk	Şeffaflık	Vizkozite	WBC (/mm ³)	Nötrofil (%)
Normal	Açık	Saydam	Yüksek	<200	<25
Noninflamatuvar	Saman sarısı	Yarı saydam	Yüksek	200-2.000	<25
Kristal artrit	Sarı	Bulanık	Düşük	2.000-100.000	>50
İnflamatuvar artrit	Sarı	Bulanık	Düşük	2.000-100.000	>50
Septik artrit*	Sarı-yeşil	Bulanık	Çok düşük	>50.000	>75
Gonokoksik artrit	Sarı	Bulanık	Düşük	30.000-60.000	>75

*Nongonokoksik septik artritler

farklı olduğu anlaşılmaktadır. Özetle, şüpheli mikroorganizma ile enfekte bireylerin %7-12'sinde ReA gelişebileceği ve toplam insidansının yüz binde 4-5 olduğu söylenebilir. Ancak HLA-B27 pozitif bireylerde ReA olasılığının daha yüksek olduğu bilinmelidir. ReA hastalarının %50-80'inde HLA-B27 pozitifdir. Ek olarak, HLA-B27 pozitiflerde daha şiddetli klinik, daha fazla ekstraartiküler bulgular ve daha fazla oranda kronikleşme görülmektedir. ReA hastalarının %15-20'si kronikleşebilmektedir. Çoğu ReA hastasında 6-12 ay içerisinde remisyon görülür. Bunların %25-50'sinde ise relaps oluşabilmektedir.^{28,29}

Enfeksiyonlardan 2-4 hafta sonra ReA klinik bulguları ortaya çıkmaktadır. Alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit, entezit ve daktilit kas-iskelet sistemi bulgularındandır. Ek olarak, sakroiliit ve spondilit gözlenebilir. Sakroiliit ve spondilit HLA-B27 pozitiflerde daha sık görülmektedir. Üretrit, servisit gibi nedenlerle üriner ve genital akıntı tespit edilebilir. Hastaların %50-70'inde konjonktivit görülmektedir. Episklerit, keratrit ve üveit diğer göz bulgularıdır. Oral ülserler, eritema nodozum ve keratoderma blenorjika nadir görülen ekstraartiküler bulgulardır.^{28,29}

Diğer romatizmal hastalıklar ile karışabilen yönleri:

Spondilartrit grubu hastalıklar ile ayrımı dikkatli yapılmalıdır. Daktilit ve entezit yapan hastalıklardan olduğu bilinmelidir. Göz hastalıkları bölümünden kırmızı göz, episklerit, keratit veya üveit gibi nedenlerle konsülte edilen hastalarda ReA akla gelmelidir. Eritema nodozum nedeniyle başvurmuş hastada ReA bir neden olabilir. ReA'nın kendisi bir inflamatuvar-romatizmal hastalıktır ve diğer hastalıklardan ayrım sırasında GİS ve GÜS enfeksiyon öyküsü oldukça kıymetlidir.^{28,29}

Tanı:

ReA tanısı için öncelikle şüpheli klinik yakınmalar ile bulgular araştırılır. Geçirilmiş GİS ve GÜS enfeksiyonu öyküsü sorgulanır. Geçirilmiş enfeksiyon kanıtı kültürlerde, PCR analizleri ve antikolar ile araştırılır. Çoğu zaman enfeksiyon geçirilmiş olduğu için kültürde belgeleme şansı kalmaz. Ek olarak, ilgili mo'ların standart kültürlerde üreme olasılığı düşüktür. Sürüntü örneklerinde PCR ile mo'lar araştırılabilir. Serolojik antikolar ise günümüzde pratikte kullanıma sunulamamıştır.^{28,29}

Akut faz reaktanlarının düzeyi yüksektir. HLA-B27 hastaların %50-80'inde pozitifdir. Artrit, entezit, daktilit ve sakroiliti görüntülemek üzere direkt grafi, USG ve MRG kullanılabilir.^{28,29}

Tedavi:

Klamidyalara bağlı GÜS enfeksiyonunda antibiyoterapi (doksisisiklin, azitromisin ve ripampisin monoterapisi veya kombine kullanımları) gereklidir. Hatta cinsel partnerini de tedavi etmenin (pin pon etkisini engeller) yararlı olduğu bildirilmektedir. Diğer mo'lara bağlı oluşan ReA'da antibiyoterapi önerilmez.^{28,29}

NSAİİ ilk seçenek ilaçlardır. Kortikosteroidler ise alternatifidir. 20-40 mg prednizolon oral verilebilir. Artrit, entezit veya daktilit tek bölgede ise lokal kortikosteroid enfeksiyonu yapılabilir.^{28,29}

NSAİİ ve kortikosteroidler ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınmazsa sulfasalazin başlanabilir. Sulfasalazin etkisiz veya tolere edilemezse metotreksat önerilen DMARD'dır. Çoğu hastada remisyon elde edilir. Ancak dirençli veya kronikleşen

hastalarda anti-TNF ilaçlar da kullanılabilir. ReA tedavisinde izlenecek yol SpA grubu hastalıklar için önerilen tedavi algoritması ile önemli ölçüde benzerdir.^{28,29}

Akut Romatizmal Ateş ve Post-Streptokoksik Reaktif Artrit

Grup A beta hemolitik streptokok (GABHS) enfeksiyonu akut romatizmal ateş (ARA) ve post-streptokoksik reaktif artrit (PSRA) gibi çeşitli non-piyojenik inflamatuvar hastalıklara neden olabilmektedir. GABHS'nin neden olduğu farenjitten sonra ortaya çıkan ve ARA için tanımlanan modifiye Jones kriterlerini (Tablo 11) karşılamayan artrit tablosu PSRA olarak kabul edilir. ARA ve

PSRA teknik olarak GABHS'ye sekonder ortaya çıkan reaktif hastalıklardır, ancak SpA grubu hastalıklardan olan ReA ile oldukça farklıdır (Tablo 12).^{30,31}

PSRA ile ARA'nın ayrı hastalıklar olabileceği veya PSRA'nın ARA'nın hafif formu olduğu hala tartışmalıdır. PSRA'da kardit, korea gibi ARA'ya özgü bulgular gözlenmez. Artrit daha kısa sürede ortaya çıkar, eklenen artrit karakterindedir ve ARA'da görülen artritlerden daha uzun sürelidir (Tablo 13). Son yıllarda ARA sıklığının azaldığı, ancak tersine PSRA sıklığının arttığı ifade edilmektedir. Günümüzde GABHS enfeksiyonunun erken tanısı ve daha erken aşamada başlanan antibiyotik tedavileri bu durumdan sorumlu tutulmaktadır.^{30,31}

Tablo 11. Modifiye Jones kriterleri (1992)

Majör Kriterler	Minör kriterler
Artrit Kardit Subkutan nodüller Eritema marginatum Sydenham koresi	Ateş Artralji ESH, CRP ve lökosit yüksekliği EKG'de PR aralığının uzaması
Bu kriterlere göre, ARA tanısı için geçirilmiş streptokok farenjitinin kanıtları ile birlikte iki majör veya bir majör + iki minör kriter gereklidir. Ancak; artrit varlığında artralji, kardit varlığında PR uzaması minör kriter olarak alınmalıdır.	

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, EKG: Elektrokardiyografi, ARA: Akut romatizmal ateş

Tablo 12. PSRA ve ReA arasındaki farklılıklar^{30,31}

	PSRA	ReA
Cinsiyet	Kadın ve erkeklerde benzer sıklık ve şiddette	Erkeklerde daha şiddetli
HLA-B27	İlişkiz	Güçlü ilişkili
Başlangıç	Boğaz enfeksiyonu sonrası 10 gün içerisinde	GİS veya GÜS enfeksiyonu sonrası 4 hafta içerisinde
Aksiyel tutulum	Nadir	Sık
Süre	Çoğu artrit 8 hafta içerisinde yatıştır	2/3'ü 12 hafta içerisinde yatıştır. 1/3'ü kronikleşir

PSRA: Post-streptokoksik reaktif artrit, ReA: Reaktif artrit, GİS: Gastrointestinal sistem, GÜS: Genitoüriner sistem, HLA: İnsan lökosit antijen

Tablo 13. ARA ve PSRA arasındaki farklılıklar^{30,31}

	ARA	PSRA
Latent periyot	2-3 hafta	<10 gün
Yaş grubu	4-9 yaşlarında sık	8-14 ve 21-37 yaşlarında sık (iki pik)
Cinsiyet	K/E >1	K/E = 1
Artrit	Her hastada görülmeyebilir. İlerleyen yaşta görülme olasılığı artar. Gezici karakterdedir. Bir hafta şiddetli ve <3 haftada yatıştır.	Her hastada görülür. Eklenen artrit karakterindedir. Daha uzun süre devam eder (ortalama 2 ay).
NSAİİ yanıtı	İyi yanıtlı	Düşük ve orta yanıtlı

ARA: Akut romatizmal ateş, PSRA: Post-streptokoksisik reaktif artrit, K: Kadın, E: Erkek, NSAİİ: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç

Diğer romatizmal hastalıklar ile karışabilen yönleri:

ARA ve PSRA hastalarında ilk olarak ReA ile ayırım yapılmalıdır. Ek olarak, görüldükleri yaş itibarıyla ARA ve PSRA sıklıkla juvenil idiyopatik artrit ile karıştırılmaktadır. Renkli artriti nedeniyle viral artritler gibi septik artritler ve kristal artritler ile karıştırılması olasıdır.^{30,31}

Tanı:

ARA ve PSRA tanısı için ilkin şüpheli klinik ve geçirilmiş boğaz enfeksiyonu sorgulanır. Geçirilmiş GABHS enfeksiyonunun indirekt kanıtı olarak ASO düzeyinin yüksek olduğu görülür. Akut faz reaktanlarının düzeyi her iki hastalıkta da yüksektir. EKG ve EKO'da kardiyak tutulum araştırılır. ARA'da EKG'de PR arası mesafe uzamış olabilir. Ek olarak, EKO'da erken evrede kapaklarda yetmezlik, geç evrede ise kapaklarda kalınlaşma ve darlıklar ARA'yı destekler. PSRA'da kardiyak tutulum beklenmez ama en temel fark artrit paternindedir. PSRA modifiye Jones kriterlerini (Tablo 11) karşılamayan post-streptokoksisik inflamatuvar artrittrir. Çoğu PSRA hastasında akut faz

reaktanların düzeyi yüksektir ve ateş olabilir. Bu durumda, 1 majör ve 2 minör kriteri karşılayarak yanlılıkla ARA olarak tanımlanabilirler.^{30,31}

Tedavi:

Boğaz enfeksiyonu kanıtları devam ediyorsa hem ARA hem de PSRA'da öncelikle GABHS'ye etkili antibiyotik tedavisi verilmelidir.

Tedavinin ikinci aşamasında ARA'da artrit için NSAİİ, kardit varsa ilaveten kortikosteroid tedavisi verilmektedir. PSRA hastalarında NSAİİ yanıtı düşük ve geç ortaya çıkabilir. Bu durumda kortikosteroid ve sulfasalazin kullanılabilir.^{30,31}

Ek olarak, ARA ve PSRA hastalarında GABHS enfeksiyonu tekrarını önlemek için sekonder profilaksi yapılmaktadır. Bu amaçla depo penisilin kullanılmaktadır. Alerji durumunda sulfadiyazin, eritromisin ve azitromisin kullanılabilir. ARA'da sekonder profilaksi süresi en az 5 yıldır. Karditi olanlarda 10 yıl, kapakta yapısal hasar oluşanlar ve kapağa cerrahi uygulananlarda ömür boyu sekonder profilaksi uygulanmalıdır.

PSRA hastalarında ise kalp kapağında tutulum olmayacağı için 5 yıl sekonder profilaksi yetecektir. Ancak iki yıl profilaksi uygulanan, kapak tutulumu kanıtı EKO'da gösterilemeyen ve klinik olarak remisyonda olan hastalarda 2 yıl sekonder profilaksi dahi yeterli olabilir.^{30,31}

Kaynaklar

1. Jara LJ, et al. Autoimmune manifestations of infections. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(4):373-379.
2. Espinoza LR, editor. Infections and the rheumatic diseases. Cham: Springer International Publishing; 2019. Herencia EG, Vega-Villanueva KI (Bölüm yazarları). Brucellar arthritis. Sayfa: 49-58.
3. Esmaeilnejad-Ganji SM. and Esmaeilnejad-Ganji SMR. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. *World J Orthop*. 2019 Feb 18;10(2):54-62.
4. Pigrau-Serrallach C. and Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. *Eur Spine J*. 2013 Jun;22 Suppl 4(Suppl 4):556-66.
5. Leonard MK. and Blumberg HM. Musculoskeletal Tuberculosis. *Microbiol Spectr*. 2017 Apr;5(2).
6. Abdelghani KB, et al. Reactive Arthritis following Bacillus Calmette-Guerin Therapy for Bladder Cancer: a Systematic Literature Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Apr 28;23(6):39.
7. Cahill TJ. and Prendergast BD. Infective endocarditis. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):882-93.
8. Misra DP, et al. Endocarditis: the great mimic of rheumatic diseases. *Trop Doct*. 2016 Oct;46(4):180-186.
9. Samões B, et al. Infective endocarditis - why should rheumatologists be aware? *Acta Reumatol Port*. 2021 Jan-Mar;46(1):77-81.
10. Ahmed S, et al. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol*. 2021 Mar 17:1-9.
11. Conway R, et al. Inflammatory arthritis in patients with COVID-19. *Transl Res*. 2021 Jun;232:49-59.
12. Kabeerdoss J, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int*. 2021 Jan;41(1):19-32.
13. Meyer O. Parvovirus B19 and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine*. 2003 Feb;70(1):6-11.
14. Fernandes B, et al. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. *Ann Gastroenterol*. 2019 Jul-Aug;32(4):352-360.
15. Cacoub P. and Terrier B. Hepatitis B-related autoimmune manifestations. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009 Feb;35(1):125-37.
16. Cacoub P, et al. Hepatitis C Virus Infection and Rheumatic Diseases: The Impact of Direct-Acting Antiviral Agents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017 Feb;43(1):123-132.
17. Fox C. and Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2015 Apr;29(2):244-58.
18. Vega LE. and Espinoza LR. Human immunodeficiency virus infection (HIV)-associated rheumatic manifestations in the pre- and post-HAART eras. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2515-2522.
19. Ghrenassia E, et al. The diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome (DILS). A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015 May;59:19-25.
20. Masuko-Hongo K, et al. Virus-associated arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003 Apr;17(2):309-18.
21. Amaral JK, et al. Chronic Chikungunya Arthritis and Rheumatoid Arthritis: What They Have in Common. *Am J Med*. 2020 Mar;133(3):e91-e97.
22. Schoen RT. Lyme disease: diagnosis and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 May;32(3):247-254.
23. Trevisan G, et al. A Practical Approach to the Diagnosis of Lyme Borreliosis: From Clinical Heterogeneity to Laboratory Methods. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Jul 23;7:265.
24. Puéchal X. Whipple's arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016 Dec;83(6):631-635.
25. Dolmans RA, et al. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of Tropheryma whipplei Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2017 Apr;30(2):529-555.
26. García-Arias M, et al. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011 Jun;25(3):407-21.
27. Horowitz DL, et al. Approach to septic arthritis. *Am Fam Physician*. 2011 Sep 15;84(6):653-60.
28. Bentaleb I, et al. Reactive Arthritis: Update. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2020 Sep 26:1-9.
29. Taniguchi Y, et al. Expanding the spectrum of reactive arthritis (ReA): classic ReA and infection-related arthritis including poststreptococcal ReA, Poncet's disease, and iBCG-induced ReA. *Rheumatol Int*. 2021 May 1:1-12.
30. van der Helm-van Mil AH. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis reconsidered. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Jul;22(4):437-42.
31. Ahmed S. Update on Post-Streptococcal Reactive Arthritis: Narrative Review of a Forgotten Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2021 Feb 10;23(3):19.

Dr. Öğr. Üyesi **Gezmiş Kimyon**

Whipple Hastalığı

Karışan Klinik Bulgular

- Kronik poliartrit
- Kronik oligoartrit
- Palindromik artrit
- Artralji
- Sakroiliak eklem ankilozu

Karışan Laboratuvar Bulguları

- Akut faz yüksekliği

Tanı İçin İpuçları

- Tedaviye dirençli seronegatif oligo-poliartrit
- Artrit tedavisi sonrası gastrointestinal bulguların ortaya çıkması
- Direkt grafide tipik RA bulgularının yokluğu
- Açıklanamayan erken yaş nörolojik bulgular
- Patolojik olarak PAS + makrofajların saptanması
- *T. whipplei* için pozitif PCR ve immünohistokimya

Vaka Sunumu

Elli sekiz yaşında, erkek hasta, işçi, Hatay doğumlu ve burada yaşamaktadır. Evli ve beş çocuğu vardır. Dizlerde, ayak bileklerinde ve el bileklerinde ağrı ve şişlik, karın ağrısı, aralıklı ishal ve kilo kaybı yakınmaları ile romatoloji polikliniğine başvurdu. Yaklaşık 10 yıl önce işçi olarak gittiği Senegal'de aralıklı 5 yıl çalışmış ve daha sonra eklem yakınmaları nedeniyle gidememiş. Hastanın yaklaşık 6 yıl önce ataklar halinde olan 1-2 hafta süren artraljileri başlamış. Bundan 3 ay sonra da yine ataklar halinde bilateral dizlerde, ayak bileklerinde ve el bileklerinde şişlik ve ağrı olmuş. Aynı zamanda omuz ve kalça ağrısı da oluyormuş. Ağrılı dönemde hastanın 15 dakika süren tutukluğu oluyormuş. Bu dönemde hasta nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar kullanmış, ancak fayda görmemiş. Hastanın 5 yıl önce Türkiye'de yapılan muayene ve tetkiklerinde poliartrit (el bilekleri, ayak bilekleri ve dizler) ve bilateral metakarpofalangeal eklemler, bilateral omuz eklemlerinde hassasiyet ve eşlik eden akut faz yüksekliği saptanıp seronegatif romatoid artrit (RA) tanısı konmuş. Hasta önce metotreksat, sulfasalazin ve kortikosteroid tedavisi almış. Yaklaşık 1 yıl sonra tedaviye leflunomid eklenmiş. Yaklaşık 4 yıl boyunca bu tedavileri alan ve ataklar halinde artrit atakları devam eden hastaya tedaviye dirençli RA olduğu düşünülerek adalimumab başlanmış. Tedavinin 8. ayında hasta ara ara olan karın ağrısı, ishal, 6 ayda 10 kg kayıp ve poliartrit ile romatoloji polikliniğine başvurdu. Özgeçmişinde renal kolik ve tonsillektomi öyküsü, soygeçmişinde annede diabetes mellitus, babada hipertansiyon vardı. Psöriasis ve romatizmal hastalık öyküsü yoktu. Sigara 20 paket/yıl idi ve alkol kullanım öyküsü yoktu.

Sistem sorgusunda halsizlik, yorgunluk ve iştahsızlık vardı. Ağız ve göz kuruluğu, Raynaud fenomeni, fotosensitivite, malar raş, oral aft, genital aft, göz bulgusu yoktu.

Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, şuuru açık, koopere, oryante olduğu belirlendi. Vücut ısı: 37.1°C, kan basıncı 110/70 mmHg, nabız 100/dk, solunum, dolaşım ve nörolojik muayenesi doğaldı, abdomende palpasyonda yaygın hassasiyet vardı, ancak defans, rebound ve organomegali yoktu. Ciltte yer yer pigment alanlar vardı. Kas-iskelet sistemi muayenesinde; her iki diz, ayak bileği ve el bilekleri şiş ve ağrılı, metakarpofalangeal ve omuz eklemlerinde hassasiyet mevcuttu. Kalça eklem açıklığı normal, iki taraflı FABERE ve FADIR manevraları normaldi. Sakroiliak eklem kompresyon testi negatif ve entezit bulgusu yoktu.

Hastanın laboratuvar bulguları; tam kan sayımında; beyaz küre $14.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 8.8 g/dL, hematokrit %26.5, MCV 69 fL, trombosit $480 \times 10^3/\mu\text{L}$. Kan biyokimyası; glukoz 92 mg/dL, üre 48 mg/dL, kreatinin 0.9 mg/dL, aspartat transaminaz 67 U/L, alanin transaminaz 71 U/L, ürik asit 5.6 mg/L, laktat dehidrogenaz 296 U/L, alkalen fosfataz 152 U/L, total protein 6.6 g/dL, albümin 2.6 g/dL, kalsiyum 8.3 mg/dL, sodyum 142 mmol/L, potasyum 4.3 mmol/L, klor 104 mmol/L idi ve hiperlipidemisi yoktu. Tam idrar tetkiki normaldi. Eritrosit sedimentasyon hızı 88 mm/saat, C-reaktif protein 157 mg/L, romatoid faktör negatif, anti-CCP negatif, ANA negatif, pANCA, cANCA, HLA-B27 negatif, TSH 0.44, HBsAg negatif, anti-HBs pozitif, anti-HCV negatif, HIV Ag/Ab negatifti. Brusella aglütinasyon testi 2 kez negatifti. Demir parametreleri ve periferik yayma demir eksikliği anemisiyle uyumluydu.

Sakroiliak grafi ve el grafisi normaldi. Akciğer grafisinde anlamlı bulgu yoktu. Diz grafisinde eklem aralıklarında bilateral daralma saptandı. Batın USG'sinde karaciğerde hafif steatoz dışında anlamlı bulgu yoktu. Boyun ve aksiller USG'de 1 cm'yi geçmeyen reaktif lenfadenopatiler saptandı. Toraks ve batın BT'sinde anlamlı bulgu yoktu. Kan kültüründe üreme olmadı. Üst gastrointestinal endoskopide duodenumda yaygın ödematöz görünüm ve yer yer atrofi saptandı ve buradan biyopsiler yapıldı. Kolonoskopi ise normaldi. Duodenum biyopsisinden yapılan histopatolojik incelemede PAS pozitif boyanan köpüklü makrofajlar, villöz atrofi ve lenfanjektazi saptandı. Duodenumdan *T. whipplei* için yapılan PCR testi de pozitif. Hastaya Whipple hastalığı tanısıyla seftriakson 2 g/gün 2 hafta boyunca uygulandı. Hastada dramatik düzelme görüldü. İdame tedavide ise bir yıl süreyle trimetoprim-sulfametaksazol verildi.

Giriş

Whipple hastalığı (WH), Tropheryma whipplei adlı bakterinin neden olduğu, nadir görülen kronik multisistemik enfeksiyöz bir hastalıktır. İlk kez 1907 yılında tarif edilmesine rağmen, bakterinin başarılı bir şekilde kültürde çoğaltılması ancak 2000'li yıllara doğru olmuştur. Tanısı zor olan bir hastalık olan WH'nin gerçek prevalansını saptamak oldukça güç olabilir. Orta yaş beyaz ırktan erkeklerde görülme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Tipik klinik bulguları artralji, ishal, kilo kaybı, malabsorbsiyon ve karın ağrısıdır. Hastalarda oligoartrit veya poliartrit şeklinde eklem tutulumu görülebilir. Gastrointestinal sistem gibi diğer sistemik bulguların henüz olmadığı ve kronik artrit ile prezente olan hastalara romatoid

artrit (RA) veya spondiloartrit (SpA) gibi inflamatuvar romatizmal hastalık tanısı konulabilir. Bu hastalara kortikosteroid veya immünosupresif tedavinin verilmesi WH'nin daha hızlı kötüleşmesine neden olacaktır.¹

Epidemiyoloji

T. whipplei çevrede her yerde bulunabilir ve asemptomatik taşıyıcılığı sıktır. Kanalizasyonda bakterinin yoğun olduğu ve kanalizasyon işçilerinde genel popülasyona göre taşıyıcılığın daha fazla olduğu saptanmıştır. WH ile ilgili genel kanı oldukça nadir olan bu hastalığın beyaz ırktan ve orta yaş erkeklerde daha sık görüldüğüdür. Ancak çok geniş bir popülasyonun incelendiği bir çalışmada WH prevalansının milyonda 9.8 olduğu ve erkekler ile kadınlarda eşit sıklıkta görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca, 65 yaş üstü bireylerde hastalığın daha yaygın olduğu görülmüştür. Öte yandan, HLA B27 ile ilişkisi saptanmamıştır.²

Patogenez

WH etkeni olan *T. whipplei* gram pozitif boyanma gösteren çubuk şeklinde Aktinomiçes grubundan bakteriyel bir organizmadır. Kültürde üretilmesi son derece zor olan *T. whipplei* aside dirençli olmayan, periyodik asit-Schiff (PAS) pozitif bir basil olarak tanımlanır. WH patogenezini tam olarak açıklanmasa da hastalığın genetik olarak yatkın olan kişilerde ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hastalığın asemptomatik taşıyıcılığı sık olsa da hastalık nadiren ortaya çıkar. Bu genetik yatkınlıktan HLA genleri (HLA DRB1*13 ve DQB1*06), IL 16 gen polimorfizmleri ve Th2 hücre aktivitesi ile ilgili polimorfizmler sorumlu olabilir. Öte yandan, HIV enfeksiyonunun *T. whipplei* taşıyıcılığını arttırması, immünosupresif tedavi alan

WH'nin kötüleşmesi hastalığa yatkınlığı olan kişilerde konakçı immün yetersizliğini düşündürür. Özellikle hem makrofaj hem de T hücresi polarizasyonundaki bozukluklar yetersiz inflamatuvar yanıtı neden olur. Duodenal mukozadaki *T. whipplei* ile enfekte olmuş makrofajların WH'de aşırı miktarda biriktiği gözlenmiştir. Makrofajlar ile beraber dendritik hücrelerde de fonksiyonel bozukluk olup IL 10 ve IL 16'nın artıp ve İnterferon γ ve IL 12'nin yokluğunda yetersiz antijen sunumu olur. Ayrıca, Th-1 hücrelerinin düşük fonksiyonel kapasitesi ve değişen T hücre popülasyon oranları saptanır. Sonuçta makrofajlar *T. whipplei*'yi fagosite eder, ancak fagozomların bozulmuş aktivitesi nedeniyle biyosidal etkinlik gerçekleştirilemez.³

Klinik Bulgular

WH'nin klinik bulguları çok geniş bir spektruma sahiptir. Semptomların tümünün ortaya çıkması aylar-yıllar gibi çok uzun zaman sürebilir. Hastalığın klasik bulguları eklem tutulumu, karın ağrısı, ishal, malabsorbsiyon, kilo kaybı gibi bulgular olsa da santral sinir sistemi tutulumu, endokardit gibi değişik organ tutulumları da olur. Ateş, lenfadenopati, anemi, cilt pigmentasyonu gibi farklı bulgular da olabilir. Hastalığın ilk bulguları genelde eklem tutulumu olup oligoartrit, poliartrit gibi tutulumlar kolaylıkla romatizmal hastalıklarla karışabilir.⁴

Kas - İskelet Sistemi Bulguları: WH'de artrit, artralji, subkutan nodüller, septik artrit, aksiyel tutulum, sindesmofit, sakroiliak eklemde ankiloiz, spondilodiskit ve hipertrofik osteoartropati şeklinde kas-iskelet sistemine ait tutulumlar bildirilmiştir. WH'nin %80'inde artrit ve artralji bildirilmiştir. Artrit ve artralji tanıdan ortalama 6.7 yıl önce başlar. Eklem bulguları

çoğunlukla intermittant, tekrarlayıcı ve gezici vasıftadır. Büyük eklem tutulumu daha çok beklenir ve diz, el bilekleri ve ayak bilekleri daha çok etkilenir. Etkilenen eklemlerde tutukluk da gözlenir. Küçük eklem tutulumu daha az sıklıkta olur. Dolayısıyla WH gastrointestinal yakınmalar olmasa bile büyük eklemlerin etkilendiği, intermittant açıklanamayan seronegatif poliartrit veya oligoartrit hastalarında akla gelmelidir. Bilateral, simetrik, kronik seronegatif poliartritte daha az sıklıkta görülebilir. Bazı hastalarda subkutan nodül de saptanabilir. Artrit süresi uzun olup tedavi edilmeyen hastalarda eklem aralığında daralma gibi radyolojik bulgular ortaya çıkabilir. Bu durum RA ile karıştırılmasına neden olur. Eklemde ankiloza ilerleme geç bir bulgudur. Aksiyel tutulum daha az yaygındır ve çoğunlukla sakroiliak eklemde ankiloiz ve sindesmofit şeklindedir. Hipertrofik osteoartropati de çok nadir görülen bulgulardandır. Öte yandan *T. whipplei* ile ilişkili septik artrite bağlı eklem destrüksiyonu, protez enfeksiyonu ve spondilodiskit de bildirilmiştir.⁵

WH'de hastalığın klasik bulguları ortaya çıkmadan önce eklem bulguları görüldüğü için hastalara romatizmal hastalık tanısı koyup tedavi uygulamak sık görülen bir durumdur. WH'nin tanı ve tedavisinin yapıldığı bir merkezde hastaların yarısından fazlasına ilk tanı olarak romatizmal hastalık tanısı konulduğu görülmüştür. Bu hastalara %50 RA, %28 açıklanamayan poliartrit, %9 destrüktif poliartrit, %7 sarkoidoz, %6 SpA, %6 dev hücreli arterit, %2 psöriyatik artrit, %2 fibromiyalji tanısı konulmuştur. Öte yandan, bu hastaların %50'si immünosupresif tedavi almıştır. Hastaların %43'ünde kortikosteroid, %14'ünde anti-TNF antagonistleri, %14'ünde

diğer immünosupresif ilaç kullanım öyküsü saptanmıştır.⁶ WH'nin RA ile sıklıkla karıştığı düşünüldüğünde bu hastalarda daha çok büyük eklemlerin etkilendiğini, çoğunlukla intermitant eklem ataklarının olduğunu, romatoid faktör (RF) gibi otoantikorların negatif olduğunu, direkt grafi bulgularının RA grafi bulgularından farklı olduğunu hatırlamak gerekir. Ayrıca, immünosupresif tedaviyle hastaların klinik bulgularının kötüleşmesi ve gastrointestinal sistem gibi sistemik bulguların görülmesi WH'yi ayırıcı tanıda düşündürmelidir.

Gastrointestinal Bulgular: WH'de gastrointestinal bulgular çoğunlukla sonradan, hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar. İmmünosupresif ilaç kullanımı bu bulguların daha erken veya daha agresif ortaya çıkmasına yol açabilir. En sık görülen bulgular ishal ve karın ağrısıdır. Nadiren gastrointestinal kanama da olabilir. İlerleyen dönemlerde steatore, hipoalbüminemi, malabsorbsiyon hatta asit, hepatomegali ve splenomegali görülebilir.⁷

Nörolojik Bulgular: WH'de nörolojik tutulum hastaların yaklaşık %10 ila %43'ünde görülür. Hastaların %5'inde ilk belirtiler nörolojiktir. Hemen hemen her nörolojik hastalığı taklit edebilen bulgular görülebilir. Hastalarda kongitif değişiklikler, psikiyatrik bulgular, serebellar ataksi gibi hareket anormallikleri, supranükleer oftalmopleji, hipotalamik değişiklikler görülebilir. Demans dahil bilişsel işlev bozuklukları, hafıza bozuklukları ve konfüzyon en sık görülen nörolojik bulgulardandır. Okülomastikatör miyoritmi ve okülo-fasial-iskeletal miyoritmi denen 2 bulgu WH'de santral sinir sistemi tutulumu için patognomoniktir.⁸

Kardiyak Bulgular: En sık saptanan kardiyak tutulum endokardittir. Endokardit eklem

ve gastrointestinal bulgular olmadan da görülebilir. Kan kültürü incelemesi genellikle negatiftir ve yavaş ilerleyen bir enfeksiyon tablosu vardır. Rezeksiyon yapılan kalp kapaklarında köpüklü makrofajlarla hafif inflamasyon, fibroz gibi bulgular saptanır.⁹

Diğer Klinik Bulgular: WH'de ayrıca üveit gibi göz bulguları, plevral efüzyon, pnömoni, mediastinal lenfadenopati gibi pulmoner bulgular ve deride pigmentasyon değişikliği gibi farklı klinik bulgulara daha az sıklıkta rastlanır.¹⁰

Tanı

WH pek çok hastalığı taklit edebilen bir hastalıktır. Hastalığın klinik bulgularına göre daha olası nedenler dışlandıktan sonra WH'nin tanıda düşünülmesi gerekir. Özellikle artralji, ishal, karın ağrısı, kilo kaybı olan hastalar; RF negatif, immünosupresif tedaviye yanıtız, gezici poliartriti olan; erken başlangıçlı, progresif açıklanamayan kongitif bozukluk gibi santral sinir sistemi bulguları olan ve nedeni bilinmeyen ateş, kronik serozit ve yaygın lenfadenopatisi olan hastalarda ilk olarak düşünölmelidir.

Tanıda ilk yapılması gereken gastrointestinal bulguları olan hastalarda ince bağırsak biyopsisiyle patolojik incelemedir. Burada *T. whipplei* için PAS boyama ile histolojik inceleme, PCR ve immünohistokimya çalışılmalıdır. Patolojik incelemede ana bulgu PAS pozitif boyanan makrofajlar, lamina propriada geniş PAS pozitif boyanma ve villus atrofidir. Gastrointestinal sistem dışındaki organ tutulumlarında tutulan organa göre örneğin lenfadenopati, eklem sıvısı, beyin-omurilik sıvısı (BOS) gibi bölgelerden bu incelemeler yapılmalıdır. Gastrointestinal bulgular olmasa bile şüphe edilen hastalarda körlemesine ince bağırsak

biyopsisiyle inceleme yapılabilir. İdrar, dışkı gibi noninvaziv örneklerde *T. whipplei* için duyarlılık oldukça düşüktür. Hastalığın tanısı ince bağırsak biyopsisinde PAS pozitif makrofajların görülmesi veya *T. whipplei* için yapılan intestinal veya ekstraintestinal testlerin (PCR veya immunohistokimya) 2 kez pozitif saptanmasıyla konulur.¹¹

Ayırıcı Tanı

WH'de klinik bulgulara göre pek çok hastalık ile ayırıcı tanının yapılması gerekebilir. Romatizmal hastalıklardan özellikle eklem bulguları ön planda olan hastalarda RA, palindromik artrit, enteropatik artrit gibi SpA grubu hastalıklar, ayrıca bağ dokusu hastalıkları, sarkoidoz, vaskülitler ayırıcı tanıda düşünülebilir. Kronik ishal nedenleri ve erken demans gibi santral sinir sistemi bulguları olan hastalarda pek çok nörolojik hastalık için de ayırıcı tanı yapılmalıdır. HIV, tüberküloz gibi enfeksiyonlar ve hipertiroidi gibi hastalıklar da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tedavi

WH antibiyotiklerle tedavi edilmezse fatal seyredebilen bir hastalıktır. WH'de tedavi indüksiyon ve idame şeklindedir. İndüksiyon tedavisi seftriakson veya penisilin ile genelde 2 veya 4 haftalık kürler şeklinde yapılır. Bunlara alerjisi olan hastalarda meropenem tercih edilebilir. İdame tedavide ise 1 yıl süreyle trimetoprim-sülfametaksazol kullanılır. İdame tedavide sülfalalerjisi olanlarda doksisisiklin ve hidroksiklorokin kombinasyonu yine 1 yıl boyunca sürdürülür. Relaps olan hastalarda immünoterapi tedavide denenebilir. İmmünoterapide adjuvan tedavi olarak genelde interferon- γ kullanılır. Santral sinir sistemi tutulumu olan ve uzun süren ateşi olan hastalarda antibiyotiklere başlandıktan sonra ek olarak

kortikosteroidler tedavide faydalı olabilir.¹² Artritle başlayan ve RA tanısı konulup kortikosteroid ve immünosupresif tedavi alan hastalarda WH'nin genelde kötüleştiği bilinse de anti-TNF antagonisti gibi biyolojik tedaviler alıp gastrointestinal bulguları gelişmeyen ve dirençli RA tanısı olan hastalar da olabilir.¹³

Kaynaklar

1. Fenollar F, et al. Whipple's disease. N Engl J Med, 2007. 356(1): p. 55-66.
2. Elchert JA, et al. Epidemiology of Whipple's Disease in the USA Between 2012 and 2017: A Population-Based National Study. Dig Dis Sci, 2019. 64(5): p. 1305-1311.
3. Marth T, et al. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease. Lancet Infect Dis, 2016. 16(3): p. e13-22.
4. Moos V and Scheider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with Tropheryma whipplei. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011. 30(10): p. 1151-8.
5. Puechal X. Whipple's disease. Ann Rheum Dis, 2013. 72(6): p. 797-803.
6. Lagier JC, et al. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. Medicine (Baltimore), 2010. 89(5): p. 337-345.
7. Dolmans RA, et al. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of Tropheryma whipplei Infections. Clin Microbiol Rev, 2017. 30(2): p. 529-555.
8. Bally JF, et al. Systematic review of movement disorders and oculomotor abnormalities in Whipple's disease. Mov Disord, 2018. 33(11): p. 1700-1711.
9. Lepidi H, et al. Cardiac valves in patients with Whipple endocarditis: microbiological, molecular, quantitative histologic, and immunohistochemical studies of 5 patients. J Infect Dis, 2004. 190(5): p. 935-45.
10. Fenollar F, et al. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. J Infect, 2014. 69(2): p. 103-12.
11. Günther U, et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. Medicine (Baltimore), 2015. 94(15): p. e714.
12. Schneider T, et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. Lancet Infect Dis, 2008. 8(3): p. 179-90.
13. Glaser C, et al. Whipple's disease mimicking rheumatoid arthritis can cause misdiagnosis and treatment failure. Orphanet J Rare Dis, 2017. 12(1): p. 99

Doç. Dr. **Servet Yolbaş**

Endokrin Hastalıklarda Romatolojik Bulgular

Karışan Klinik Bulgular

- Artrit/artralji
- Miyozit
- Entezit
- Polimiyaljiya romatika semptomları

Karışan Laboratuvar Bulguları

- Seyrek akut faz testi yüksekliği

Tanısal İpuçları

- Eşlik eden diğer bulgular
- Otoantikörlerin negatif ya da düşük titrede oluşu
- Sıklıkla eşlik eden endokrin hastalık

Giriş

Endokrin hastalıklar, kas-iskelet sistemindeki tüm yapıları etkileyebilen heterojen bir hastalık grubudur. Kas, tendon, kemik ve eklem gibi kas-iskelet sistemi yapıları ile ilişkili birçok semptom ve bulguya yol açabilmektedir (Tablo 1). Romatizmal belirtiler bir endokrin bozukluğun ilk bulgusu olabileceği gibi, hastalığın seyri sırasında da ortaya çıkabilir. Endokrin bozukluklar bir taraftan birçok romatizmal belirtilere yol açabilirken, diğer taraftan bazı romatizmal hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir. Ek olarak, endokrin hastalıklar bazı romatizmal immün testleri pozitif yapabilir. Bu şekilde endokrin bozukluklar romatizmal hastalıkları taklit ederek yanlış tanı konulmasına yol açabilmektedir. Örneğin, hipoparatiroidide iskelet anormallikleri ankilozan spondilit ve hipotiroidi inflamatuvar miyopatileri taklit edebilmektedir.¹⁻³ Hormonlar immün sistem modülasyonu üzerinde önemli etkilere sahiptir. Birçok hormon immün hücrelerin fonksiyonlarını etkileyerek inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salımını tetiklemektedir. Bununla birlikte, inflamatuvar sitokinlerde hormonların salım miktarını ve ritmini değiştirebilmektedir. Cinsiyet hormonlarındaki konsantrasyon farklılıkları, otoimmün bozuklukların erkek ve kadınlar arasında farklı sıklık ve şiddete görünmesine yol açmaktadır. Östrojenlerin fizyolojik konsantrasyonları, bağışıklık ve inflamatuvar aktiviteyi artırırken, progesteron, testosteron ve dehidroepiandrosteron gibi androjenler immünosupresif aktiviteye sahiptir. Bu şekilde androjenlerin antiinflamatuvar rolü kabul edilirken, östrojenler pro- ve antiinflamatuvar aktivite gösterebilmektedir. Hayvan modellerinde östrojenler T hücresi aracılı organ hastalıklarını engelliyor gibi görünmektedir, ancak daha yüksek östrojen

konsantrasyonları B hücrelerini ve immün kompleks glomerülonefrit gibi antikor aracılı hastalıkları şiddetlendirmektedir. İlginç bir şekilde, otoimmün hastalıklarda antiinflamatuvar androjenlerin serum düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, gece boyunca salgılanan melatonin, immün sistemi aktive ediyor ve inflamatuvar durumları (RA gibi) kötüleştiriyor gibi görünmektedir.⁴

Diyabet, tiroid, hipofiz, paratiroid ve adrenal bozukluklar romatizmal belirtilere yol açabilen endokrin hastalıklardır. Bu endokrin bezlerin hastalıklarda non-spesifik veya daha karakteristik birçok romatolojik anormallik ortaya konmuştur (Tablo 1).

Endokrin hastalıkların romatizmal belirtileri genellikle hormonal anormalliklerin bir sonucudur, ancak altta yatan otoimmün sürecin bir sonucu da olabilir. Romatizmal belirtilerin gelişmesinden hormonların direkt etkisi, eşlik eden otoimmün hastalık birlikteliği (genetik ve çevresel faktörler), endokrin hastalık komplikasyonlar veya diyabete bağlı ileri glikasyon son ürünleri gibi birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur.¹

Romatizmal hastalıklar, birçok yönden bu endokrin organların bozukluklarla ilişkilidir. Endokrin bozukluklar romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematoz (SLE) ve Sjögren sendromu (SjS) gibi romatizmal inflamatuvar hastalıkların klinik seyrini etkileyebilmektedir. Endokrin bozukluklarla ilişkili kas-iskelet sistemi semptomları değişik morbiditelere ve yaşam kalitesinde düşüklüklere yol açabilmektedir.¹

Bu bölümde endokrin patolojilerin tek tek romatizmal bulgularını ve romatizmal hastalıklar üzerine olan etkilerini tartışacağız.

Tablo 1. Endokrin bozuklukların romatolojik bulguları¹⁻³

ENDOKRİN HASTALIK	ROMATOLOJİK BULGULARI
Diabetes mellitus	<i>Eklem bozuklukları: Diyabetik Sert El Sendromu (Sınırlı eklem hareketliliği sendromu, diyabetik keiroartropati, %40), nörojenik artropati (Charcot artropatisi, %4), osteoartrit, gut, kalsiyum pirofosfat birikimi hastalık (CPPD)</i> <i>Deri ve periartiküler bozukluklar: Sklerödem diabetikorum (sklerödem), Dupuytren kontraktürü (%30), karpal tünel sendromu, tetik parmak (stenozan fleksör tenosinovit), adhezif kapsülit (donuk omuz, %15), kalsifik omuz tendiniti, refleks sempatik distrofi</i> <i>Kas bozuklukları: Diyabetik kas enfarktüsü (diyabetik miyonekrozis), diyabetik amiotrofi</i> <i>Kemik bozuklukları: Diffüz idiyopatik iskelet hiperostoz (DISH), Stiff Person Sendromu, osteopeni, osteomiyelit, Osteoliz</i>
Tiroid hastalıkları:	
<i>Hipotiroidi</i>	<i>Artralji (nadiren RA benzeri), miyalji/miyopati, Raynaud fenomeni, Sicca sendromu, karpal tünel sendromu, polimiyaljiya romatika benzeri semptomlar</i>
<i>Hipertiroidi</i>	<i>Artralji, proksimal miyopati, Raynaud fenomeni, osteopeni, tiroid akropatisi (Graves'te) Tedaviye bağlı artmış ANCA vaskülit/artrit (PTU/metimazol)</i>
Otoimmün tiroid hastalığı	<i>Pozitif immün seroloji (örneğin, ANA, ssDNA)</i> <i>Diğer otoimmün hastalıkların (RA, SLE, SS) artan prevalansı</i>
Paratiroid hastalıklar:	
<i>Hipoparatiroidi</i>	<i>Parestezi, miyopati, kas krampları, tetani, sertlik, yumuşak doku kalsifikasyonları, kalsifik periartrit, entesopati, AS'yi taklit edebilir</i>
<i>Hiperparatiroidi</i>	<i>Osteitis fibroza sistika/Brown tümör</i> <i>Psödogut (CPPD hastalığı), miyopati, tendon rüptürü, hipermobilité</i>
Akromegali	<i>Aksiyel/periferik artropati, mandibular prognatizm, frontal çıkıntı, kürek benzeri terminal tuftlar, artmış topuk yastığı kalınlığı, tetik parmak, KTS/kübitel tünel sendromu</i> <i>-Genişlemiş/yeniden şekillenmiş kemikler, kalınlaşmış kıkırdaklar, tendon ve kapsül yapışma yerlerinde genişlemeler, büyük marjinal osteofitler, eklem ağrısı, krepitasyon, hareket kısıtlılığı, sırt ağrısı, vertebra kırığı</i>
Cushing sendromu	<i>Osteoporoz, avasküler nekroz, miyopati</i>
Addison hastalığı	<i>Yorgunluk, kas zayıflığı, kontraktürler</i>
Ailevi hiperlipidemiler	<i>Periartriküler semptomlar, tendinitler (özellikle Aşil), oligoartrit, migratuvar artritis</i>
Antihiperlipisemik ilaçlar	
<i>Metformin</i>	<i>Zayıflık, miyaljiler</i>
<i>Meglitinidler</i>	<i>Sırt ağrısı, artraljiler</i>
<i>Tiazolidindionlar</i>	<i>Artmış kırık riski (kadın> erkek), artraljiler, sırt ağrısı</i>
<i>DPP-4 inhibitörleri (örn. Sitagliptin)</i>	<i>Şiddetli artraljiler</i>

Diabetes Mellitus'un Romatizmal Bulguları

Vaka Sunumu 1

Tip 2 diyabet, periferik nöropati ve diyabetik nefropatisi olan 56 yaşında bir erkek hasta 3 haftadır olan sol ayağında ağrı ve şişlik şikayeti ile acil servise başvurdu. Hasta diyabet ilaçlarını düzensiz kullanıyormuş. Birkaç hafta öncesinde hafif bir travma öyküsü var. Fizik muayenede sağ ayak sırtında şişlik ve kızarıklık saptandı. Sol ayak orta hatta çökme mevcuttu. Ayak nabızlar palpe edildi. Ayak radyografisinde, sağ ayak, ikinci, üçüncü ve dördüncü metatars tabanlarında kemik yıkımı ve beşinci metatars kalıntısı saptandı. Ek olarak, orta ayak çevresinde yumuşak doku şişliği vardı. Sağ ayak MRG'de, orta ayağın ve ön ayağın lateral ve dorsal yüzünde yumuşak doku ödemi, 2-4. metatarslarda ve orta tarsal kemiklerde yaygın kemik iliği ödemi, beşinci metatars, küboid ve lateral küneiform kemik tabanının destrüksiyon olduğu kaydedildi. Orta ayak eklemlerinde ve tibiotalar eklemlerde efüzyon saptandı. Ayak deformitesi, birkaç kemik ve eklem tutulumu, periartiküler ve subkondral ödem olan hastaya Charcot artropatisi tanısı konuldu. Hastanın sağ ayağına yük binmemesi için istirahat ile birlikte ayağın yere basmasını engelleyen özel bir ortez yazıldı. Hastaya, Charcot artropatisi aktif aşaması geçene kadar ağırlık taşımayı minimumda tutması önerildi.

Diabetes mellitus (DM), kalıcı hiperglisemi ile karakterize edilen kronik bir metabolik durumdur. DM, bir dizi kas-iskelet sistemi ve romatolojik problemlerle ilişkilidir. El ve omuz semptomları diyabetik hastalarda sık görülmektedir. DM'li hastalarda adeziv kapsülit, karpal tünel sendromu (KTS), tetik parmak, kalsifik tendinit, Dupuytren kontraktürü, nöropatik artropati, stiff person syndrome ve diyabet kas enfarktüsü beklenen kas-iskelet

sistemi bulgularıdır (Tablo 1). Diğer taraftan DM'li hastalarda gut, DISH ve gonartroz daha sık görülmektedir.^{1,5} DM bu hastalıkların gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu belirtilerin bazıları hemogloblin A1c seviyelerinden ziyade daha uzun bir diyabet süresiyle ilişkilidir. Ultrason ile ölçülen plantar fasya kalınlığının, tip I diabetes mellitus'ta ileride gelişecek komplikasyonlar için önemli bir prediktör olduğu gösterilmiştir.⁶ Diyabetin kas-iskelet sistemi belirtileri genellikle yeterince tanınmaz ve diğer komplikasyonların aksine kötü bir şekilde tedavi edilir. Bir çalışmada diyabetik hastaların %58'inde fonksiyonel yetersizlik geliştiği gösterilmiştir. Romatizmal belirtiler yaş, retinopati ve uzamış hastalık süresi ile ilişkili bulunmuş.⁵

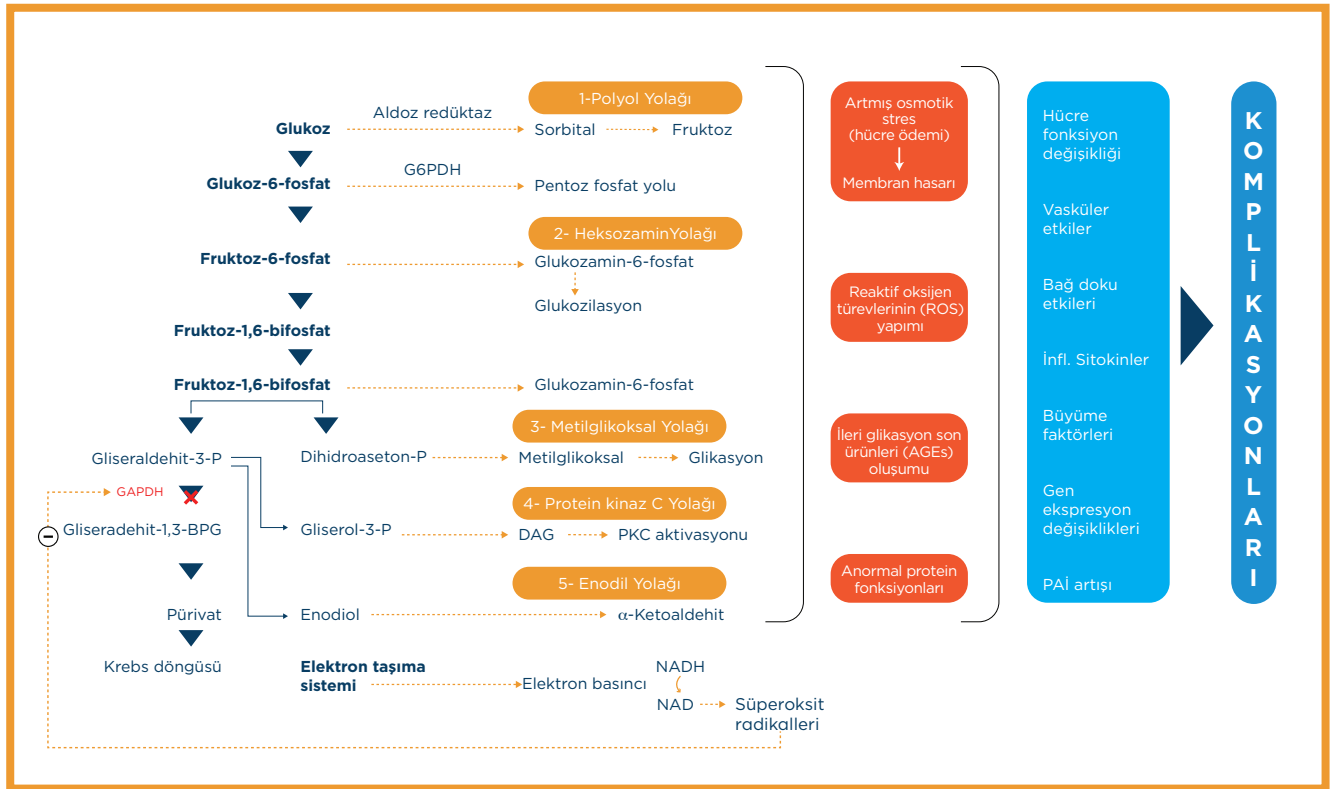
Diyabet komplikasyonların patofizyolojisinde birçok durum suçlanmıştır. Fizyolojik koşullar altında, glikoz esas olarak glikoliz ve oksidatif fosforilasyona uğrar.⁷ Hiperglisemik koşullarda glikolitik yolağın aktivitesinin artması ve mitokondriyal elektron taşıma sistemi üzerinde oluşan elektron basıncı, reaktif oksijen türevlerinin (ROS) oluşumuna yol açar. ROS oluşumu ve birikimi daha sonra glikolizde görevli kilit enzimlerden gliseraldehit 3-P dehidrogenaz (GAPDH) enzim aktivitesini baskılayarak hücreyi, glikozu alternatif yollarla metabolize etmeye zorlar. Glikoliz ve krebs döngüsünün etkinliği azalırken, alternatif yolların aktivitesi artar. Gliseraldehit 3 fosfatın da dahil olduğu ara metabolitler birikir ve alternatif yollar ile metabolize edilir. Aktive olan alternatif yollar; 1- polyol yolağı, 2- heksozamin yolağı, 3- PKC aktivasyonu, 4- AGE oluşumu ve 5- enodiol yolağıdır. Bu yolların etkinliğinin artması osmotik stres, ileri glikasyon son ürünleri (AGE) ve reaktif oksijen türevlerinin artışına yol açarak hedef dokulardaki hücrelerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara ve sonuçta diyabetik komplikasyonlara yolaçar (Şekil 1).⁸

Kas-iskelet sistemi bulgularının patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu koşulların bazılarında, altta yatan süreç, kollajenin enzimatik glikozilasyonudur (örn; adhezif kapsülit, keiropati). Bazı belirtiler diyabet komplikasyonlarına sekonder gelişir (örn; nöropatiye sekonder nöropatik artropati) ve bazıları obezite ile ilişkili olabilir (örn; OA). Glikozilasyon kollajen çapraz bağlarında bir artış ve gelişmiş reaktif oksijen ürünlerinin üretimiyle birlikte gelişmiş glikasyon son ürün oluşumunda artışa yol açar. Reaktif oksijen ürünleri adezyon moleküllerini ve proinflamatuvar medyatörleri artırır.¹

Bunlarla birlikte, KTS, fleksör tenosinovit ve Dupuytren hastalığı gibi diğer bozuklukların tümü, gelişmiş glikosilasyon son ürünlerinin (AGE) düzeylerinin artmasının rol oynadığı düşünülen bir grup fibroproliferatif yumuşak doku bozukluğunun parçasıdır. AGE oluşumunun derecesi, şeker konsantrasyonuna

ve makromoleküllerin bu şekerlere maruz kalma süresine bağlıdır. Bağ dokusunun eklem çevresinde, tendon kılıflarında ve fasyada birikmesi, spesifik klinik belirtilere yol açar.³

Hiperglisemide, bir taraftan sinovyal dokularda lokal olarak inflamasyon ve fibrozis uyarılırken, eş zamanlı sinovyal sıvı ve bağ dokusu yapısında yer alan protein yapılarında (glikoproteinlerin, proteoglikanların ve glikozaminoglikanların) bozulmalar meydana gelmektedir. Sinovyal sıvıdaki bozulmuş yapıdaki proteinler agregatlar oluşturarak kayganlığını bozmakta ve tenosinoviyal patolojilere yol açmaktadır. Benzer şekilde interstisyel aralıktaki bozulmuş proteinler ise hücre aralarında müsin birikimine yol açarak, dokudaki hemostazisi bozabilmektedir. Tüm bu mekanizmalar sonucunda bağ dokusunda birçok yapısal ve fonksiyonel bozukluklar meydana gelmektedir. Şimdi diyabetin neden olduğu bu kas-iskelet bozukluklarından tek tek bahsedeceğiz (Tablo 2).



Şekil 1. Hiperglisemiye bağlı komplikasyonların oluşum mekanizmaları⁷⁻¹⁰

Tablo 2. Diyabetik hastalarda görülen kas iskelet sistemi sorunlarının başlıca belirti ve bulguları⁶

Diyabete Bağlı Romatolojik Patoloji	Başlıca Semptom ve Bulguları
<i>Diyabetik Sert El Sendromu (diyabetik keiroartropati)</i>	<i>Dua bulgusu, masa üstü bulgusu</i>
<i>Dupuytren kontraktürü</i>	<i>3-5. parmaklarda fleksiyon kontraktürü, avuç içi ulnar tarafta sertlik</i>
<i>Karpal tünel sendromu</i>	<i>Elin ilk 3 (ve 4. parmağın radial yüzünde) parmağında uyuşma, karıncalanma, ağrı, tenar kasatrofisi Tinel testi, Phalen testi</i>
<i>Tetik parmak</i>	<i>Parmağın fleksiyonda klitlenmesi ve zorlayınca açılması, ilgili tendon pulleyi üzerinde nodüller oluşum ve hasasiyet</i>
<i>Adhezif kapsülit (donuk omuz)</i>	<i>Omuz hareketlerinin tüm yönlerde kısıtlanması ve hareketle ağrı oluşması</i>
<i>Diyabetik nöroartropati (Charcot artropatisi)</i>	<i>Orta ayakta çökme ve ayak kavsinin azalması Ayak bileğinde şişlik, deformite</i>
<i>Diyabetik kas enfarktüsü (diabetik miyonekrozis)</i>	<i>Uyluk ve baldırda ağrı-şişlik</i>
<i>Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu (DISH)</i>	<i>Servikal omurgada hareket kısıtlılığı, genellikle ağrı eşlik etmez</i>
<i>Sklerödem diabetikorum (sklerödem)</i>	<i>Boyun, sırt ve omuzdaki ciltte sertlik, kızarıklı non-pitting ödem ve endurasyon ile karakterizedir (portakal kabuğu görünümü) El ve ayaklar korunmuştur.</i>
<i>Refleks sempatik distrofi</i>	<i>Yakıcı tarzda ağrı, hiperaljezi, allodini gibi tipik nöropatik ağrı belirtilerinin yanı sıra hastada etkilenen bölgede terleme bozukluğu, cilt kızarıklılığı ve şişlik gibi otonom sinir sistemi tutulum belirtileri vardır</i>

1. Adeziv kapsülit (AK, Donmuş Omuz): Bu durum, omuz ağrısı ile birlikte kademeli gelişen tüm düzlemlerde aktif ve pasif omuz hareket açıklığında kısıtlılık ile karakterizedir. Direkt grafide osteopeni dışında belirgin bir bulguya raslanmaz. Omuz tutulumu diyabetik hastalarda sık görülür. DM hastalarının %25'inde omuz ağrısı görülürken, yaklaşık %15'inde adeziv kapsülit görülür. Adeziv kapsüliti olan hastalarda ise diyabet prevalansı %30 civarındadır. Diyabet tipi ile net bir bağlantı yoktur. Non diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında, diyabet hastalarında adeziv kapsülit unilateral başlayabilmekle birlikte, sıklıkla

bilateraldir, daha genç yaşta ortaya çıkar ve daha az ağrılıdır. Tedavi yanıtı nispeten daha azdır.¹

2. Sınırlı eklem hareketi sendromu (Diyabetik Sert El Sendromu /Keiroartropati, LJM):

Küçük el eklemlerinde sabit fleksiyon kontraktürleri, bozulmuş kavrama gücü ve ince hareketlerde bozulma ile birlikte ellerin ve parmakların ağrısız sertliği ile karakterizedir. DM'li hastalarda prevalansı yaklaşık %40'tır. Bu aslında bir artropati değil, periartiküler yapıları içeren bir süreçtir. Özellikle interfalangeal, metakarpofalanegal (MKF) ve bilek eklemleri

olmak üzere eklemlerin fleksiyon ve ekstansiyonunda ağrısız belirgin kısıtlama ile sonuçlanır. Fleksiyon deformiteleri ile birlikte, esas olarak ellerin dorsal yüzünde kalın, sert, sıkı, mumsu cilt ile karakterizedir. Tipik olarak beşinci parmakta başlayan eklem tutulumu daha sonra diğer parmaklara da yayılır. Bazı hastalarda özellikle parmakların dorsal yüzeyinde ciltte kalınlaşma ile sklerodermayı taklit eder. Esas olarak klinik bir tanıdır ve görüntüleme bulguları spesifik değildir. Bu durum muayenede iki test ile gösterilebilir: 1) Dua işareti - iki avuç içinin, bilekler maksimum derecede fleksiyonda iken tamamen bir araya gelememesi ile karakterize edilir. 2) Masa üstü işareti - hastadan avuç içlerini masanın üstünde düz tutması istendiğinde parmakların palmar yüzeyinin masaya değmemesi ile gösterilir.⁵ Bilekler, dirsekler, dizler ve ayak bilekleri gibi daha büyük eklemler olaya dahil olabilir. Burada ultrason ile fleksör tendon kılıflarında ve deri altı dokularda kalınlaşma gösterilirken, MRG ile fleksör tendon kılıflarında kalınlaşma gösterilebilir. İlgili derinin biyopsi örneklerine, kollajenin enzimatik olmayan glikozilasyonuna bağlı olabilen, periartiküler kıkırdak yerine belirgin periartiküler kollajen birikimi gösterilmiştir. Aynı zamanda yaş, diyabet süresi ve glisemik kontrol derecesi ile de ilişkilidir ve büyük olasılıkla DM mikrovaskülopatisi ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) nedeniyle gelişir.³ Spesifik tedavisi yoktur. NSAİİ tedaviler ve kortikosteroid enjeksiyonları sık uygulanmasına karşın pek etkili değildir. Tedavinin temelini iyi glisemik kontrol ve fizik tedavi oluşturur.^{1,3,6,11}

3. Dupuytren kontraktürü (DK): Parmakların fleksiyon kontraktürlerine yol açan palmar fasyanın kontraktürü, nodül oluşumu ve palmar fasya ile çevresinde fibrozla karakterizedir. Palmar fasya ve çevresinde oluşan fibroze bağlı olarak palmar fasyanın ve fleksör tendonların kalınlaşması ve kısalmasından kaynaklanır. Bunun sonucu el parmaklarında fleksiyon

kontraktürleri meydana gelir. Palmar veya dijital nodüller, palmar cildin alt doku ile yapışması ve gerginleşmesi, kord olarak tanımlanan longitudinal pre-tendinöz bant ve nihayetinde parmakların fleksiyon kontraktürü ile kendini gösterir. Çok az hasta ağrıdan yakınır. Genel popülasyondaki tahmini prevalansı %5 iken DM hastalarındaki prevalansı yaklaşık %30'dur. DK'li hastaların %20'sinde DM olduğu tahmin edilmektedir. Genetik yatkınlık, sigara ve erkek cinsiyet diğer predispozan faktörlerdir. DM'deki DK daha sıklıkla iki taraflıdır. Non-diyabetik kişilerde 4 ve 5. parmaklar etkilenirken, DM hastalarında sıklıkla 3 ve 4. parmaklar etkilenir. Genellikle her iki el birlikte tutulur. Erken dönemde splintleme ve eklem hareket açıklığı egzersizleri yararlı olabilir. Lezyon içine kortikosteroid enjeksiyonları ve seçilmiş vakalarda kollajenaz enjeksiyonları bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Progresif seyirli ve ileri fonksiyon kaybı gelişmiş vakalarda cerrahi tedavi düşünülebilir.^{1,12,13}

4. Tetik parmak (TP): Tetik parmak tendon kılıfında fibröz doku proliferasyonu (kalınlaşma) ve sekonder inflamasyona bağlı olarak tendonların pulley (kasnak) içindeki hareketlerinin belli pozisyonlarda kısıtlanması sonucu oluşan dijital fleksörlerin stenoizan tenosinovitidir. Parmağın ekstansiyonu ve fleksiyonu sırasında kilitlenme fenomeni ile kendini gösterir. Bu durum ağrıya ve nihayetinde ilgili parmakların kilitlenmesine neden olur. DM hastalarında görülme sıklığı %10 iken, benzer şekilde TP olan hastalarda da %10 DM mevcuttur. Prevalans, genel popülasyona kıyasla DM'li hastalarda daha yüksektir ve ayrıca kötü kan şekeri kontrolü ile ilişkilidir. DM'li hastalarda, DM olmayan hastalara göre aynı anda birden fazla parmağı tutması daha olasıdır. Kortikosteroid enjeksiyonları ile tedavi etkili olmayabilir ve multipl parmak tutulumu olan hastalar daha sık cerrahi tedavi gerektirir.^{1,3,6,14}

5. Karpal tünel sendromu (KTS): Median sinirin karpal tünel içinde sıkışmasıyla oluşan bir tuzak nöropatisidir ve DM'li hastalarda fibroproliferatif bağ dokusu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Elin median sinir innervasyon alanında (ilk 3.5 parmakta) duyu kaybı, parestezi veya yanma hissi KTS'nin klinik belirtileridir. Literatürde bu durumun diyabetik hastalarda daha yaygın olup olmadığı tartışmalıdır. Genel popülasyonda görülme prevalansı ortalama %7 iken, diyabetteki prevalansı ortalama %14 civarındadır. Ancak bazı çalışmalarda DM hastalarında artmış risk gösterilememiştir. Fakat bu çalışmalarda kontrol grubu olmaması eksiklik olarak görülebilir. Tip 1 ve tip 2 DM arasında KTS açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir. Diyabetik polinöropatisi olan DM hastalarında KTS iki kat daha sık görülür. Diyabetli hastalarda KTS'nin, diyabeti olmayan hastalara göre, daha kötü seyirli olduğu düşünülmektedir. Splintleme, lokal kortikosteroid enjeksiyonları veya NSAİİ tedaviler uygulanabilmektedir. Bazı ciddi vakalarda operasyon gerekebilir.^{1,6,12}

Diyabetik hastaların %50'si kadarında genel el anormallikleri rapor edilmiştir (%19 KTS, %16 DK, %20 TP ve %21 LJM). Bu durum DM süresi ile önemli ölçüde ilişkilidir. DM süresi 10 yıldan az ise yaklaşık %20 görülürken ve 20 yıldan uzun tanısı olanlarda ise yaklaşık %80 el bulguları gelişmiştir. Diyabet, fleksör stenozan tenosinovit ve DK ile güçlü bir şekilde ilişkili iken, KTS, HR ve LJM ile daha az oranda ilişkilidir.^{1,15}

6. Charcot nöroartropatisi (CN, Nöropatik artropati): Charcot nöroartropatisi duyuusal nöropatisi olan hastalarda kemik ve eklemlerde deformiteye neden olan progresif, hızlı ve dejeneratif bir artropatidir. En sık diyabetik nöropatili hastalarda komplikasyon olarak görülmekle beraber, enfeksiyon (sifilis, lepra, HIV), kronik alkol kullanımı, multipl skleroz, poliomiyelit, konjenital nöropati, spinal kord kompresyonu,

metabolik anormallikler ve syringomyeli gibi ağır nöropati yapabilen birçok hastalıkla ilişkili olgular da bulunmaktadır. Charcot osteoartropati, belirgin periferik nöropatili, sıcak, kırmızı ve şişmiş ayak ve ayak bileği olan her hasta için düşünülmelidir. Diyabetik nöropati hastalarında %4 civarında görülebilmektedir. İnsidansı, diyabet ve diyabetik nöropati süresiyle artar ve tek taraflı olarak daha sık görülmesine rağmen, vakaların üçte birinde her iki ekstremitayı tutabilir. Ülserasyon geliştiğinde amputasyon riski daha yüksektir.

Hastalığın doğal seyri ilk rezorptif faz ve ardından hipertrofik veya onarım fazı ile karakterizedir. Erken evrede ilk olarak, ayakta şekil bozukluğu ve şişlik ortaya çıkar. İlerleyen süreçte ayakta ısı artışı ve ağrı kliniğe ilave olur. Tedavi edilmezse veya tanıda gecikmeler olursa, charcot nöroartropatisinin tipik bulguları görülmeye başlar. Tekrarlayan ataklar ayak arklarında çökme, kemiklerde fragmantasyonlar ve ülserasyonlara yol açar. Hastalık tedavi edilmediğinde deformiteler ilerler ve tipik "beşik ayak" (rocker-bottom) deformitesi ortaya çıkar. Akut faz sonrasında birleşme (coalescence) evresi başlar. Kemik fragmanlar rezorbe olur, ödem azalır ve son olarak iyileşme (konsolidasyon) evresi başlar. Bunların sonucunda kemiklerde remodeling gelişir ve ayak giderek stabil bir hal alır.^{5,16}

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, nörotravmatik ve nörovasküler olmak üzere iki teori ileri sürülmüştür. Nörovasküler teori, ana etiyolojik faktör olarak artmış kan akımını suçlar. Bu teori, otonomik nöropatiye bağlı oluşan vazodilatasyonun kemiğe olan kan akımını arttırdığını, bu esnada kemikten minerallerin uzaklaştığını ve aynı zamanda osteoklastların da stimüle olduğunu savunur. Bu durum, kemik rezorbsiyonu ve mekanik zayıflığa neden olarak, kırık ve deformitelerin oluşmasına zemin hazırlar. Artmış kan akımı, etkilenen ekstremitede ısı artışı ve dilate venler ile de kendisini gösterir.

Nörotravmatik teori ise, koruyucu duyunun ortadan kalkmasını patolojinin başlangıcı olarak gösterir. Duyusal hasar, ayağı travmaya karşı hassas bir duruma getirir ve korumasız yük vermenin de etkisiyle kırıklar ve ilerleyici deformiteler ortaya çıkar.¹⁶ Başlangıçta ayakta şişlik, sıcaklık artışı ve kızarıklık vardır. Ayak bileği, tarsal ve tarsometatarsal tutulum en yaygın olanıdır, ancak nadiren dizler, bilekler, omuz ve intervertebral eklemler de etkilenebilir. İnflamasyon, kemik ve eklem kırıkları, çıkıklar, dayanıksızlık ve deformitelere yol açar. Bu durumla ilişkili tipik deformite, “rocker-bottom” ayak olarak tanımlanan, ayağın orta kısmının çökmesidir. Ayak MRG yüksek tanısal değerdedir. Düz radyografiye ek olarak, MRG ve kemik sintigrafisi hastalığın yaygınlığını değerlendirmek için yararlı çalışmalar olabilir.³

Ayırıcı tanıları osteomiyelitler veya septik artrittir. Osteomiyelit ve septik artrit ateş, artmış beyaz küre sayısı ve ESH ile karakterizedir. Her iki durumda da ilk sıcaklık ve kızarıklık oluşur. Erken hastalıkta yapılması gereken görüntüleme çalışmaları ile tanı konur. Osteopeni, eklem aralığında azalma ve yumuşak doku ödemi gösterir. Aynı zamanda bağ bozulması, kemik parçalanması, skleroz ve eklem deformitesi gösterir. Charcot nöroartropati şüphesi varsa, tüm ağırlık oluşturan faaliyetler derhal durdurulmalıdır. Tedavinin amacı, deri ülserasyonunun önlenmesi ve uygun koruyucu ayakkabı kullanımı ile ayak ve ayak bileğinin yapısal stabilitesini korumaktır. Diğer önlemler, antiresorptif tedavi (bifosfonatlar) ve cerrahi tedavileri içerir. Deri ülseri ile birlikte belirgin ayak bileği ve orta ayak deformiteleri olan hastalarda cerrahi endikedir.^{3,5}

7. Osteomiyelit ve septik artrit: Artmış enfeksiyon riskinden dolayı diyabetli hastalarda osteomiyelit ve septik artrit daha sık görülür. Bu enfeksiyöz durumlar hasta kontrollerinde göz ardı edilmemelidir.¹

8. Diyabetik kas enfarktüsü (Miyonekroz):

İskelet kasının ateroembolizm veya büyük arter tıkanması ile ilişkisiz spontan iskemik nekrozudur. Uzun süreli hastalık ve kötü kan şekeri kontrolü olan hastalarda ortaya çıkan nispeten nadir bir komplikasyondur. Hastalar tipik olarak uyluk veya baldırda, akut veya subakut ağrı, şişme ve hassasiyet şikayetleriyle başvurur. Kas enfarktüsü, en sık uylukta, genellikle ön kompartımanda olmak üzere akut kas ağrısı ve şişlik ile kendini gösterebilir. İkinci en yaygın yer baldırdır. Bilateral (%40) ve tekrarlayıcı olabilir. MRG ile teşhis edilebilir. Kas biyopsisinde kasta nekroz ve ödem, arteriyol ve kapillerlerin fibrinle oklüzyon görülür. Kreatinin kinaz ve akuz faz yanıtı normal veya hafif artmış olabilir. Bunlar içinde mikrovasküler komplikasyonlar, özellikle son dönem böbrek hastalığı olan nefropatili hastalarda daha sık görülür. Tedavide yatak istirahati, antiagregan tedavi, antiinflamatuvar ilaçlar ve glukoz regülasyonu kullanılabilmektedir. Çoğu vaka birkaç hafta içinde iyileşir. Bazen iyileşme birkaç ay sürebilir. Süreç uzarsa prognoz kötüdür.^{1,17}

9. Difüz idiyopatik iskelet hiperostozu (DISH):

Omurganın anterolateralindeki ligamanların kalsifikasyonu ve osifikasyonu ile karakterize non inflamatuvar bir hastalıktır. İlk olarak omurga tutulumu ile tanımlanmıştır ama periferik entezlerde de (pelvis, büyük trokanter, patella ve kalkaneusta) osifikasyon görülebilmektedir. DISH genellikle belirti vermez ve başka sebeple çekilen omurga grafilerinde saptanır. Hastalarda servikal ve diğer omurgalarda hareket kısıtlılığı yapar. Nadir de olsa sırt ağrısına neden olabilir. DISH tanısı, torasik omurganın en az dört bitişik omurunun tutulumunu, intervertebral disk aralığının korunmasını ve epifizyal eklem veya sakroiliak eklemlerde inflamatuvar değişikliklerin olmamasını gerektirir. Tip II DM olan kişilerde DISH prevalansı artmaktadır (%13-49). DISH hastalarının DM'ye sahip olma olasılığı oldukça yüksektir (yaklaşık %20). Bu nedenle radyografik olarak DISH

saptandığında, diyabet açısından değerlendirme önerilmektedir. DISH'deki osteoblastik aktivite artışının kesin nedeni bilinmemekle birlikte, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü ve büyüme hormonu artışıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Diyabet süresi, glisemik kontrol veya diğer diyabet komplikasyonları ile ilişkili görünmemektedir. DISH ve DM arasındaki ilişki tüm çalışmalarda gösterilmemiştir. DISH için spesifik bir tedavi yoktur.¹

10. Osteoartrit (OA): Diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara kıyasla, OA gelişimi için risk daha yüksektir. Genel osteoartrit riski, tip 2 diyabetli kişilerde %37 oranında artmaktadır. Diyabetin eklemler üzerindeki olumsuz etkisi birkaç faktörle açıklanabilir. Eklem dokularında oksidatif strese, proinflatuar sitokinlerin ve AGE'lerin aşırı üretimine neden olan kronik hiperglisemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Lokal ve sistemik düşük dereceli inflamasyona yol açan insülin direncinin de etkisi vardır. Diyabet kontrolünün ve önlenmesinin OA oluşumunu ve ilerlemesini değiştirip değiştiremeyeceği henüz bilinmemektedir. OA için diğer risk faktörlerinin modifikasyonu faydalı olur.^{18,19}

11. Gut: Gut, metabolik sendromun bir parçasıdır. DM olanlarda gut riski daha yüksek olduğu gibi gut olan hastalarda DM riski daha yüksektir.^{1,20}

12. Refleks sempatik distrofi: Diabetes mellitus'ta, sempatik distrofi gelişme riski artmıştır. Refleks sempatik distrofi, üst ya da alt ekstremitayı etkileyebilir. Tutulan bölgede yakıcı tarzda ağrı, hiperaljezi, allodini gibi tipik nöropatik ağrı belirtilerinin yanı sıra hastada etkilenen bölgede terleme bozukluğu, cilt kızarıklılığı ve şişlik gibi otonom sinir sistemi tutulum belirtileri ortaya çıkar.⁶

13. Sklerödem diabetikorum (sklerödem): Sklerödem diabetikorum, uzun süre kontrolsüz

kalmış DM ile ilişkili, sıklıkla 40 yaş üstü erkeklerde görülen skleroderma taklitçisi bir hastalıktır. Genellikle DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarına eşlik eder. Boyun, sırt ve omuzda tipik sert, non-pitting ödem ve endurasyon ile karakterizedir. Tipik olarak boynun arka kısmında başlar, sonrasında boynun ön kısımlarına, sırtın/gövdenin üst kısımlarına ve omuzlara yayılır. Genellikle ciltte kızarıklık ve portakal kabuğu görünümü vardır. Artmış hassasiyet olabilir. El ve ayaklar korunmuştur. Cilt biyopsisinde kalınlaşmış dermiş, kalın ve yarıklanmış kollajen lifleri ve kollajenler arasında mûsin (hyaluronik asitten oluşan amorf madde) birikimi vardır. Fibroblast sayısı ve dağılımının normaldir. Epidermis etkilenmemiştir. Genellikle Raynaud fenomeninin olmaması, akciğer ve GİS tutulumunun olmaması, ellerin korunmuş olması ve immün testlerin (ANA, anti-sentromer, anti-scl-70) negatif olması ile sklerodermadan ayrılır. Tedavide DM kontrolü önemlidir.²¹

Tiroid Hastalıklarının Romatolojik Belirtileri

Vaka Sunumu 2

32 yaşında bir kadın hasta yaklaşık 2 haftadır devam eden yaygın vücut ağrısı, bacak ağrısı, halsizlik, yorgunluk, oturup kalkmakta ve merdiven çıkmada zorluk şikayetleriyle başvurdu. Fizik muayenede cilt kuru ve vücut hatları kaba görünümde idi. Kas gücü alt ve üst ekstremita proksimal kaslarında minimal azalmıştı. Derin tendon refleksleri hipoaktif olarak saptandı. Tetkiklerinde akut faz yanıtı normaldi. ANA, RF, anti-Jo-1 ve diğer romatizmal otoantiklorları normaldi. CK: 24.676 U/L, TSH: 88 IU/mL ve T3/4 düşük olarak saptandı. EMG'de proksimal kaslarda hafif miyojenik etkilenme bulguları saptandı. Hastaya hipotiroidiye sekonder miyopati tanısı konuldu. L-tiroksin tedavisi ile kas enzimleri normal değerlere döndü ve klinik düzelme saptandı.

Tiroid hormonları (TH) kemik gelişimi, büyüme ve yetişkin kemik homeostazisi üzerinde önemli etkilere sahiptir.²² Kas iskelet yapıları, tiroid hormonlarına karşı son derece hassastır.²² TH birçok doku ve organın gelişimi ve metabolizmasında önemli bir rol oynar. Bu hormonlar yetişkin yaşamında önemli metabolik etkilere sahiptir. TH'ler dokular üzerindeki etkisini esas olarak tiroid hormon reseptörleri (TR'ler) vasıtasıyla yapar.²³ Tiroid hormonlarının iskelet hücreleri, sinovyal fibroblastlar ve kondrositlerin sürvi ve fonksiyonları üzerinde önemli rolleri vardır. T3'ün gelişmekte olan iskelet üzerinde baskın olarak anabolik etkiler gösterirken, yetişkin dönemde ise katabolik etkiler daha baskın hale gelir.^{24,25} Yakın zamanda yapılan bir çalışma, tendonlarda tiroid reseptörlerinin varlığını ve bunların tendondan izole edilen insan tenositlerini proliferasyonu ve apoptozunda olası rollerini göstermiştir.²³ Tiroid hormonları kollajenler, proteoglikanlar ve glikoproteinler gibi bağ dokusu ekstraselüler matriks yapılarının sentezini etkileyebilmektedir.²³ Tiroid hormonu ciltteki hyaluronik asit ve kollajen sentezini etkileyerek cildin elastikiyetinde rol oynar. Tiroid hormonu az olursa kollajen ve hyaluronik asit azalır. Tiroid hormonu yüksekliği kollajen yıkımını artırır. Tiroid hormonları bağ dokusu oluşumunda yer alan tip 1 kollajen (tendonun ana fibriller kollajeni), biglikan ve kırkırdak Oligomerik Matriks Proteini (COMP) gibi çeşitli proteinlerin üretimini artırarak, tendonların ekstraselüler matriksi üzerinde önemli etkiler gösterir. Tiroid hormon reseptörleri insan tenositlerinde aktiftir ve tendon patolojilerinde rol oynayabilir.²⁶

Tiroid disfonksiyonu olan hastalarda çeşitli romatolojik semptomlar tanımlanmıştır. Bunun

yanında birçok romatizmal hastalık tiroid hastalarında daha sık görülür. İşin temelinde bağ dokusu matriksinin bozulması yatmaktadır. Yapılan çalışmalarda tiroid hastalarında dejeneratif eklem hastalıklarında ve fibromiyalji de artış saptanmıştır. Seronegatif eklem hastalıkları da otoimmün tiroid hastalıklarında sık görülmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının bozulması yağda eriyen vitaminlerinin emilimini bozar. Bunun sonucunda hyaluronik asit ve kollajen sentezi bozularak kas-iskelet bulgularının gelişmesine yol açar. Hipertiroidi, hipotiroidi ve otoimmün tiroid hastalıklarda romatolojik semptomlardan bahsetmekte fayda vardır.

1. Hipotiroidi ile ilişkili romatolojik bulgular:

Hipotiroidili hastalarda artralji, miyalji, miyopati, Raynaud fenomeni, sıkka sendromu, KTS veya yaşlı hastalarda polimiyaljiya romatika benzeri sendrom gelişebilmektedir. Belirtiler genellikle hipotiroidizmin düzeltilmesiyle düzelir veya kaybolur. Miyopati, hipotiroid hastalarının %30-70'inde gözlenir. Miyopatide ağrı, kramplar, tutukluk, kolay yorulma veya güçsüzlük beklenen semptomlardır. Hipotiroidi ile ilişkili miyopati, yüksek CK, normal/ hafif miyopatik EMG ve proksimal kas güçsüzlüğü ile kendini gösterir. Kas biyopsisi normal olabilir veya tip II fiber atrofi gibi spesifik olmayan değişiklikler görülebilir. Nadiren, hipotiroidi hastaları Hoffman sendromu ile başvurur. Bu sendrom (Hoffman sendromu), uzun süredir tedavi edilmemiş hastalığı olan erişkinlerde görülür: Bu durum kas sertliği, kas zayıflığı, kas kütlesi artışı (psödo hipertrofi) ve yüksek CK ile kendini gösterir. Tiroid bozukluklarının belirti ve semptomları SLE ve RA ile örtüşebilir. Hipotiroidide oligo- ve poliartrit tanımlanmıştır. Bazı hastalarda, inflamatuvar olmayan yüksek derecede viskozsinovyal sıvı nedeniyle yavaş gelişen diz efüzyonları görülebilmektedir. Seronegatif RA'ya benzeyen simetrik poliartrit, normal tiroid fonksiyonuna sahip olsa bile, Hashimoto hastalarında nadiren tanımlanmıştır.

Tiroid fonksiyonunu düzelttikten sonra da devam edebilir ve bu nedenle Hashimoto'ya bağlı hipotiroidizmden ziyade inflamatuvar ve serolojik özellikleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu vakaların, önemli bir kısmı Anti-CCP antikör keşfinden önce tanımlandığından, RA ve Hashimoto hastalığının çakışması şeklinde olmuş olabileceği akılda tutulmalıdır. Kondrokalsinoz ile bir ilişki net değildir.¹

2. Hipertiroidi ile ilişkili romatolojik bulgular:

Hipertiroidili hastalarda artralji, proksimal miyopati, Raynaud fenomeni, osteopeni ve tiroid akropakisi olabilir. Tiroid akropakisi, metakarpal kemiklerde veya falanksalarda çomaklaşma ve periost reaksiyonu şeklinde yeni kemik oluşumunu içerir. Asemptomatik veya ağrılı olabilir. Yaygın olmamakla birlikte, Graves hastalığı için patognomonik bir durumdur ve hemen hemen her zaman oftalmopati ve pretibial miksödem (ağrısız, çukur oluşturmayan ödem) ile ilişkilidir. Radyografik olarak el ve ayakların kısa tübüler kemiklerinin diyafizinde dantelli periost ve yeni kemik oluşumu görülür.

Hipo-/hipertiroidizmi olan hastalardaki bazı kas-iskelet sistemi bulguları büyük olasılıkla otoimmüniteden kaynaklanır ve tiroid hormonlarının doğrudan etkisine bağlı değildir. Bu, bazı romatizmal belirtilerin otoimmün tiroiditi olan ötiroid veya hipotiroid hastalarda, otoimmün tiroiditi olmayanlara göre, daha sık görüldüğüne dair kanıtlarla desteklenmektedir.¹

Hipertiroidizmin antitiroid ajanlarla (propiltiourasil (PTU) ve metimazol) tedavisi, ANCA ile ilişkili bir vaskülitte veya genellikle ilacın kesilmesiyle düzelen bir artrit sendromuna neden olabilir. Bazı hastaların glukokortikoidler veya diğer immünosupresif ilaçlarla tedavi edilmesi gerekebilir.¹

3. Otoimmün tiroid hastalıklarının diğer romatizmal hastalıklarla ilişkisi: Otoimmün tiroid hastalıkları (AITD), diğer organa özgü

veya sistemik spesifik otoimmün bozukluklarla ilişkilidir. Kronik otoimmün tiroidit hastaların prospektif takibinde otoimmün romatizmal hastalıkların prevalansının arttığı gösterilmiştir (sıklık sırasına göre RA, PMR, SLE, sarkoidoz, PsA, skleroderma, kriyoglobulinemi vb). Bir çalışmada Graves hastalarının yaklaşık %10'unda ve Hashimoto hastalarının %14'ünde RA (en sık) ve SLE dahil başka bir otoimmün bozukluk olduğu saptanmıştır. RA, Graves hastalığı ve Hashimoto tiroiditi olan hastalarda en sık eşlik eden otoimmün bozukluktur.^{1,27}

Romatoloji pratiğinde kullanılan ANA testi ve otoantikörler, sağlıklı bireylere kıyasla Graves hastalığı ve kronik otoimmün tiroiditte daha sık pozitifliğe sahiptir. Tespit edilen antikörlerin prevalansı ve türleri farklı çalışmalarda farklılık gösterir. Kronik otoimmün tiroidit olan hastaların %50'sinde ANA (1/40 titrede) pozitif saptanmıştır. Bir çalışmada bu iki tiroid hastalarının üçte ikisi romatolojik antikörlardan en az birine sahipti. Fakat burada nispeten hastalığa spesifik otoantikörlardan (ds DNA, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, anti Smith veya anti RNP gibi) ziyade, non spesifik otoimmün testlerde (ANA, anti-ssDNA ve anti düz kas antikör gibi) pozitiflik saptanmıştır.²⁸ Diğer bir çalışmada, bazı spesifik otoantikörlarda da (dsDNA, ACPA, RF gibi) yükseklik saptanmış ve otoantikör yüksekliği olan bu otoimmün tiroidit olan hastaların 2 yıllık prospektif izleminde yaklaşık üçte birinde romatizmal hastalık (%45 RA, %10 SjS, %20 SLE, %25 diğer romatizmal hastalıklar) ortaya çıktığı görülmüştür. SLE gelişen hastaların hepsinde pozitif dsDNA saptanmış ve pozitif dsDNA'lı hastalarda romatizmal hastalık geliştirme riski anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Yaş, dsDNA, ACPA, RF ve tiroidit süresi ile romatizmal hastalıkların oluşumu arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. RF ve dsDNA, romatizmal hastalık oluşumu için en önemli belirleyicileridir.^{1,29}

Paratiroid Bozukluklarda Romatolojik Bulgular

Vaka Sunumu 3

38 yaşında erkek hasta, 4 yıldır olan olan bel ve kalça ağrısı ve hareket kısıtlılığı şikayetleri ile başvurdu. Ek olarak uzun süredir gün boyunca devam eden kas krampları, halsizlik, yorgunluk ve uyuşukluk şikayetleri vardı. Hasta 5 yıl önce tiroidektomi operasyonu olmuştu. Fizik muayenede omurga hareketleri tüm yönlerde kısıtlıydı. Kas gücü her 4 ekstremitede minimal azalmıştı. Fabere testi pozitif (kısıtlı) saptandı. Tetkiklerinde akut faz yanıtı normaldi. Paratiroid hormon ve kalsiyum düşük, fosfor yüksek saptandı. CK hafif yüksek saptandı. ANA, RF, HLA-B27, brusella, d-vitamini ve diğer kan tetkikleri (CBC, biyokimya) normal geldi. Sakroiliak eklem radyografisinde grade 2/3 sakroiliit izlendi. Omurga radyografisinde omurgada kemik füzyonları, lomber omurgada bağların kalsifikasyonu ve sindesmofitler gözlemlendi. Sakroiliak MRG'de bilateral kronik sakroiliit bulguları vardı, aktif sakroiliit bulgusu yoktu. Sakroiliak eklemlerin alt kısımlarında iliosakral bağlarda osifikasyon varken ve ekleminin üst kısımlarında önemli bir bulgu yoktu. Kas-iskelet bulguları hipoparatiroidi ile ilişkilendirildi. Hastaya kalsiyum karbonat ve kalsitriol tedavisi başlandı.

Parathormon (PTH), yetişkinlerde olgun kemiğin daha genç, daha esnek kemikle değiştirildiği süreç olan normal iskelet yeniden şekillenmesi için gereklidir. PTH, bu biyomekanik yenileme sürecine katılır. Öte yandan, aralıklı düşük doz PTH maruziyeti, SOST/sklerostin yolu aracılığıyla iskelet üzerinde anabolik bir etkiye sahiptir. Paratiroid hormon peptitlerinin aralıklı uygulanması osteoporozlu postmenopozal kadınlarda kırık

riskini azaltır, ancak bu etkilere aracılık eden hücrel ve yapısal mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmalar PTH'nin kırık büyümesini, kondrositik apoptozu, tip X kollajen proteininin birikmesini ve tip X kollajen mRNA'nın ekspresyonunu düzenlediğini göstermektedir.³⁰ PTH, osteoblast ve osteoklastlar üzerindeki etkisi ile kemik erimesini artırır, kalsiyum ve fosfatın dolaşıma salımını destekler, kemik kütlesinin yeniden şekillenmesini sağlar.³¹ PTH, hiperparatiroidizmde olduğu gibi katabolik etki yaratan yüksek doza sürekli maruz kalma ile RANKL/OPG oranını artırır. Bu, hiperparatiroidizmde artmış kemik döngüsü, osteopeni ve kemik kaybı ile sonuçlanır. Ek olarak, hiperparatiroidizmin böbrek taşı, böbrek yetmezliği, peptik ülser ve zihinsel değişiklikler gibi bazı iskelet dışı belirtileri, artmış kemik katabolizması ve hiperkalsemiye bağlıdır.³¹ Hiperparatiroidiye bağlı iskelet bulguları sıklıkla destrüktif/kistik doğada iken, hipoparatiroidiye bağlı olanlar ise osteoproliferatif doğadadır. Hiperparatiroidi osteoblastik aktiviteyi artırarak, osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasındaki dengeyi bozar ve sonuçta litik lezyonlara ve patolojik fraktürlere neden olur. Kronik PTH eksikliğinin iskelet üzerinde belirgin bir etkisi vardır, bu da kemiğin yeniden şekillenmesinde karakteristik azalmalara ve kemik kütlesinde artışlara yol açar. Biyokimyasal, görüntüleme ve histomorfometrik veriler iskelet özelliklerindeki anormallikleri göstermesine rağmen kırık riski üzerinde net bir etki gösterilmemiştir.³² Şimdi hipo- ve hiperparatiroidinin romatolojik semptomlarından ayrı ayrı bahsedeceğiz.

1. Hipoparatiroidizm: Paratiroid hormonu (PTH), serum kalsiyum ve fosfat homeostazının ana düzenleyicisidir. Edinilmiş hipoparatiroidizmin en yaygın nedeni, tüm vakaların %75'ini oluşturan cerrahidir. Hipoparatiroidizmin cerrahi olmayan nedenleri arasında otoimmün, genetik varyantlar, infiltratif, metastatik, radyasyon, mineral birikimi, magnezyum eksikliği/fazlalığı veya idiyopatik nedenler bulunur.³³ PTH olmadan iskelet dinamikleri etkilenir. Düşük kemik

döngüsü ve hipokalsemi temel özelliklerdir.³⁴ Hipoparatiroidizme sekonder hipokalsemiye bağlı parestezi, kas krampları, tetani ve sertlik gelişebilir. Ağrılı kalsifik periartrit ve entezopatinin yanı sıra yumuşak doku kalsifikasyonlarına bağlı subkutan nodüller de (özellikle kalça ve omuzlarda) görülebilir. Yüksek CK'lı miyopati gelişebilir ve döküntü varsa dermatomiyoziti taklit edebilir. Kalsifikasyonlara bağlı iskelet anomalileri klinik ve radyografik olarak ankilozan spondiliti (AS) torasik ve üst lomber sindesmotilerle taklit edebilir. Pelvis, kalça ve uzun kemiklerde kemik proliferasyonları, yumuşak doku ve tendonlarda kalsifikasyonlar görülebilir. Sakroiliak eklemlerin korunması, HLAB27 negatifliği, anterior intervertebral ligamanın daha az tutulumu ve AS tedavisine yanıtın olmaması, alternatif bir AS tanısını ekarte etmeye yardımcı olur. Ağrı kalsitriol tedavisi ile düzelebilir. Poliartrit yaparak RA'yı taklit eden bir hipoparatiroidizm olguları da bildirilmiştir.¹

Tablo 3. Primer hiperparatiroidizmi olan 74 hastanın kas-iskelet sistemi bulguları³⁵

Kas-iskelet sistemi bulguları	Hasta sayısı	Sıklığı (%)
Psödogut (CPPD / hidroksiapatit)	13	17.7
Sırt ağrısı	11	15.2
Artraljiler	11	15.2
Vertebra kırığı	11	15.2
Jeneralize kemik ağrısı	7	9.7
Göğüs kafesi/göğüs ağrısı	6	8.3
Kas güçsüzlüğü	6	8.3
Miyaljiler	3	4.6
Pseudoclubbing	3	4.6
Çene dev hücreli tümörü	2	2.3
Omuz rotator cuff yırtığı	2	2.3
Sakral kırık	1	1.15
Kord kompresyonu	1	1.15
Aşil tendonu yırtılması	1	1.15
Colles kırığı	1	1.15
Jaccoud benzeri artropati	1	1.15

2. Hiperparatiroidizm (HPT): Primer hiperparatiroidizme sekonder klinik kemik hastalığı, bu hastalığın erken tanınması sayesinde günümüzde nadir görülmektedir. Kalıcı olarak yüksek PTH, kemik demineralizasyonuna neden olabilirken, hafif aralıklı PTH artışlarının uzun kemikler üzerinde anabolik etkileri vardır.^{1,6} Artan PTH seviyeleri, osteoklastik aktivitenin artmasına neden olur. HPT'de kemik rezorpsiyonu, kortikal incelmeye (subperiosteal rezorbsiyon) ve osteopeni ortaya çıkar. Primer HPT'li bir hasta serisinde hastaların %54'ünde kas-iskelet sistemi ile ilgili semptomları (Tablo 3) ve yaklaşık %70'inde radyografik bulgular (Tablo 4) saptanmıştır.³⁵ Primer HPT ile ilişkili olarak daha önce bildirilen kas-iskelet sistemi belirtileri arasında jeneralize kemik ağrısı, sırt ağrısı, artralji, miyalji, kas zayıflığı ve göğüs/göğüs kafesi ağrısı görürülür (Tablo 3).³⁵ Yaygın radyografik kemik bulguları

Tablo 4. Primer hiperparatiroidizmi olan 74 hastada radyografik bulgular³⁵

Radyografik bulgular	Hasta sayısı	Sıklığı (%)
Osteitis fibrosa sistika	15	20.2
Osteopeni/kırıklar	15	20.2
Kondrokalsinozis (CPPD/ hidroksiapatit)	13	17.6
Subkondral pubik kemik rezorpsiyonu	2	2.7
Periartiküler kalsifikasyon	2	2.7
Sakroiliak eklem erozyonları	1	1.3
Yalancı artroz (Colles kırığının ardından)	1	1.3
Çenenin dev hücreli tümör	1	1.3
Jaccoud benzeri artropati	1	1.3
Toplam hasta/yüzde	51	68.6

arasında subperiostal ve subkondral eklem rezorpsiyonu, akroosteoliz, kafatasında tuz biber bulgusu, osteitis fibrosa sistikadaki brown tümörleri ve osteopeni bulunur (Tablo 4).³⁶ Primer hiperparatiroidizme sekonder klinik kemik hastalığı, bu hastalığın erken tanınması sayesinde günümüzde nadir görülmektedir.^{1,6} Primer hiperparatiroidizm ile ilişkili herhangi bir gut vakası gözlenmemiştir. Kondrokalsinoz ve artraljiler, serilerde bildirilen en yaygın eklem özellikleriydi.³⁵ Hiperparatiroidi radyografik bulgular açısından zengin olup, bir kısmı karakteristik özelliktedir. Düz radyografik bulgular, iskelet sistemindeki birçok bölgenin rezorbsiyonunu ve sklerozunu içerebilir. Primer hiperparatiroidizmde en sık görülen radyolojik bulgu jeneralize veya asimetrik olabilen osteopenidir. İnce trabekülasyonlar başlangıçta kaybolur, sonuçta kaba ve kalınlaşmış trabeküller oluşur. Hastalık, trabeküllerde buzlu cam görünümüyle sonuçlanan daha fazla yıkımla sonuçlanabilir. Kemik rezorpsiyonu subperiostal, intrakortikal, trabeküler, endosteal, subkondral, subligamentöz veya subtendinöz olarak sınıflandırılabilir.¹ Hiperparatiroidinin radyografik bulgularından daha detaylı bahsetmekte fayda vardır.

a. Subperiostal kemik rezorpsiyonu:

Subperiostal kemik rezorpsiyonu en karakteristik radyografik özelliktir ve falankslarda, humerusta ve klavikulada bulunur. Subligamentöz ve subtendinöz kemik rezorpsiyonu çeşitli bölgelerde meydana gelebilir. İskiyal tüberositler, femoral trokanterler ve korakoklaviküler ligamanların insersiyon alanları hedef bölgelerdir.^{1,6} Subperiostal kemik rezorpsiyonu, hiperparatiroidizmin erken ve neredeyse patognomonik bir işaretidir. Subperiostal kemik rezorpsiyonu, uzun kemiklerin kortikal periostunun altındaki kemiğin yıkımına karşılık gelir; Bunun nedeni artan kemik turnover'dır/döngüsüdür. Yüksek kemik

döngüsü seviyelerinin mekanizması, PHPT'de görüldüğü gibi paratiroid hormonunun kemik kalsiyum homeostazı üzerindeki düzensiz etkilerinden kaynaklanmaktadır. Yüksek PTH seviyeleri, osteoklast progenitör hücreleri üzerindeki ilgili RANK reseptörü ile etkileşime giren nükleer faktör- κ B ligandının (RANKL) upregülasyonuna yol açar ve kemiği yeniden şekillendiren osteoklastların dolaylı büyümesi yoluyla rezorpsiyona yol açar. Subperiostal kemik rezorpsiyonu birçok bölgeyi etkileyebilse de hiperparatiroidizmde en sık, esas olarak 2. ve 3. parmakların orta falankslarının radial kenarında görülür. Bunun yanında distal falanks tuftlarında rezorbsiyon/akroosteoliz beklenir. Falanklardaki bu bulgular, primer HPT'nin tanımlayıcı, patognomonik kas-iskelet sistemi görüntüleme özellikleridir.³⁶ Akroosteoliz/tuft rezorbsiyonu, PHPT'de ve renal osteodistrofide görülen distal falanksları etkileyen bir tür subperiostal kemik rezorbsiyon paterniydi. Falanksların akroosteolizisi çeşitli başka koşullarda (skleroderma, vasküler, enfeksiyöz, inflamatuvar, termal yaralanma ve distal falanks kısılgının travmatik ve konjenital nedenler) ortaya çıkabileceğinden, bu bulguları HPT'nin diğer ilişkili klinik ve görüntüleme özellikleriyle ilişkilendirmek önemlidir.³⁶

Ayrıca, subperiostal ve intrakortikal rezorpsiyon görülebilmektedir. Kafatasında, radyolusen alanlar, sklerotik radyopak alanlarla karışır, bu da tuz-biber kafatası adı verilen klasik bir görünümle sonuçlanır (kafatasının tuz ve biber görünümü).³⁶ Eklemelerin yakınında subperiostal rezorpsiyon meydana geldiğinde, inflamatuvar artritte görülen periartiküler erozyonu taklit edebilir, ancak her zaman subperiostal rezorpsiyon ile birlikte olur ve eklem boşluğu kaybı olmaz.¹ HPT'nin kemik bulgularından bahsetmekte fayda vardır.

b. Fokal Litik Lezyonlar: Litik lezyon, kemikte lokalize kemik kaybına karşılık gelir.

Hiperparatiroidi osteoblastik aktiviteyi artırarak, osteoblastik ve osteoklastik aktivite arasındaki dengeyi bozar ve litik lezyonlara neden olur. HPT ile ilişkili litik lezyonlar brown tümörleri olarak adlandırılır, uzun süredir devam eden hiperparatiroidizmde görülen osteolitik kist benzeri oluşumlar topluluğu osteitis fibrosis sistika olarak adlandırılır.³⁶ Osteitis fibrosis sistika, artmış osteoblastik aktiviteye bağlı olarak, hastalığın tedavi edilmeyen şiddetli formlarında gelişebilir, bu da kemik iliği fibrozisine ve osteoklastik kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olur. Kemik kistleri, brown tümörleri, kırıklar ve iskelet deformiteleri ile karakterizedir.¹ Kemik iliği, hızla artan osteoklastik resorptif aktiviteye sekonder olarak onarıcı, zengin vaskülerize bağ dokusu ile değiştirilir ve Brown tümörlerini oluşturur. Hiperparatiroidizmde kemiğin yeniden şekillenmesinin son aşamasında ortaya çıkan Brown tümörü histolojisi dev hücreli tümörlerinkine benzer görünüme sahip çok çekirdekli dev hücreler içeren yumuşak, litik/ kistik lezyonla içinde yerleşen ağrısız, minimal hassas bir yumuşak doku kitlesidir.¹ Bu süreç sonrası mikrofraktürler ve hemorajiler oluşur. Bu osteolitik kistler içindeki vaskülerize doku içine yineleyen kanamalara bağlı hemosiderin birikimi, karakteristik kahverengi renginden sorumludur.³⁶ Osteitis fibrosa sistika, primer HPT hastalarının %20'sinde görülebilmektedir. Osteitis fibrosa sistika günümüzde nadir görülen bir bulgu olarak kabul edilmektedir.³⁵ Brown tümörler, hastaların %3 kadarında primer HPT ile ilişkili iken, %1.5'i kronik böbrek hastalarında gelişen sekonder HPT ile ilişkilidir. Brown tümörleri tek veya çoklu olabilir ve herhangi bir bölgede yer alabilir. Brown tümörleri pelvis, kaburga, femur, yüz, çene, metakarpal kemikler, omurga kemikleri ve sfenoid sinüsü tutabilir. Torakal bölgede baskın olmak üzere vertabralarda nadir olarak tutulabilmektedir. Tuttuğu bölgede tümörler ve yer kaplayıcı lezyonlar ayırıcı tanıya girer. Radyografilerde, primer HPT'nin Brown tümörleri, kortikal incelleme

ile birlikte genişleyen, soliter veya multifokal, iyi tanımlanmış sabun köpüğü gibi görünen multiloküle radyolüsen litik lezyonlar olarak görünür. MRG'de, T2WI'de lezyon hiperintens (çok parlak), T1'de lezyon hipointens, kortikal kemiğin belirgin incilmesi ve korteksin ötesine minimal uzanım gösterebilir, kontrastlı T1 sekansında periferik kontrastlanma gösterebiliyor.³⁶ Brown tümörlerinin görüntülemesinde ayırıcı tanısına, gerçek dev hücreli tümörler, multipl miyelom, fibröz displazi ve metastazlar gibi diğer radyolüsent ve litik kemik lezyonlar girer. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ekstradural spinal basıya yol açan kitle lezyonlarında Brown tümör ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.³⁷ Bu tip spinal soliter lezyonlarda Brown tümörlerinin yanında metastaz, dev hücreli tümör, anevrizmal kemik kisti ve dev hücreli onarıcı granülom ayırıcı tanıya girer.³⁶ Klavikulanın distal üçte birinde kemik rezorpsiyonu görülebilir. Pelvis ve uzun kemiklerde de litik lezyonlar görülebilir ve bunlara patolojik kırıklar eşlik edebilir.³¹

c. Kondrokalsinozis (psödogut): Birçok çalışmada, kondrokalsinoz ile primer hiperparatiroidizm arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. Primer HPT hastalarının yaklaşık %20-25'inde kondrokalsinozis görülürken, kondrokalsinozlu hastalarda primer hiperparatiroidizm insidansı %5-10 saptanmıştır. Bir seride kondrokalsinozlu tüm hastalarda akut veya kronik sinovit saptanmıştır. Etkilenen hastaların çoğunda, akut sinovit atakları (psödogut), özellikle paratiroidektomi sonrası kalsiyum seviyelerinin düşmesi sırasında ortaya çıktığı görülmüştür. Hiperparatiroidizmi olan hastalarda gut insidansı da artmış gibi görünmektedir.¹ Kondrokalsinoz geliştikten sonra seyri paratiroid aktivitesinden bağımsızdır ve psödoguttan etkilenen hastalar paratiroidektomiden yıllar sonra bu tür ataklar için risk altında olmaya devam edebilir.³⁵

d. Artralji: Non spesifik eklem ağrıları HPT

hastalarında olabilmektedir. Eklem ağrıları elleri, bilekleri, dizleri ve kalça eklemlerini etkileyebilmektedir. İlgili eklemlerin radyolojik incelemelerinin tümü, radyografik osteitis fibroza belirtileri olan üç hasta dışında normaldi. Bu üç hastada paratiroidektomi sonrası eklem ağrıları düzelmiştir.³⁵

e. Osteopeni: Kemik yoğunluğundaki azalma, primer hiperparatiroidisi olan hastalarda iskelet hastalığının yaygın bir bulgusudur. Primer HPT esas olarak kortikal kemiği (ekstremiteleri) etkiler ve daha sonra ilerlemiş hastalıkta kemik yoğunluğu süngerimsi kemiği (vertebra gövdeleri) azaltır. Yaygın osteopeni paratiroidektomi sonrası önemli düzeyde düzelir. Paratiroid cerrahisi geçiren hastalarda, omurga ve kalçada kemik mineral yoğunluğunda önemli ve sürekli bir artış gözlenir ve bu en az 10 yıl kadar sürer.³⁵

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda, omurgada “Rugger-Jersey omurgası” adı verilen osteosklerotik radyografik değişiklikler olabilir. Vertebra gövdeleri sklerotik bantlarla ve lüsent bir merkezle değişen çizgili görünümü şeklindedir.^{1,6,36}

Hiperparatiroidizmin iskelet bulgularının çoğu paratiroidektomiye takiben geri dönüşlüdür.¹

Miyopati: Hiperparatiroidide proksimal kaslarda zayıflık görülebilmektedir. Normal veya hafif yükselmiş CK, nörojenik veya miyopatik EMG ve kas biyopsisinde non spesifik özellikler de kaydedilmiştir. Tendon rüptürü esas olarak ağırlık taşıyan tendonlarda (kuadriseps, aşıl ve patellar tendon) meydana gelir. Bu durum muhtemelen tendon insersiyonlarındaki kemik erozyonuna sekonderdir. Hipermobilité ve artropati ile eklem gevşekliği görülebilmektedir.¹

Akromegali Hastalarında Romatolojik Bulgular

Büyüme hormonu (GH) normal kas-iskelet sisteminin büyümesi ve normal hemostazisinin sürdürülmesinde görev alır. Artan GH'ye bağlı IGF-1'in plazma düzeyleri yükselmektedir. Artmış IGF-1 düzeyi bağ dokusu, kemik, kıkırdak, yumuşak doku ve diğer organlarda büyümeye neden olur. Artan GH, iskelet olgunlaşmasından önce (çocukluk çağında) ortaya çıkarsa aşırı uzunlamasına kemik büyümesine (gigantizm/devlik) neden olurken, fiziksel epifiz füzyonundan sonra (erişkinde) aşırı GH, esas olarak kondro-osseöz kavşaklarda ve endokondral kemik oluşumuna bağlı akral büyüme meydana gelir (akromegali). Akromegali hastalarında kemik ve yumuşak doku aşırı büyümesine bağlı olarak geniş ve çıkık alt çene (makrognati), makroglossi, diş aralıklarının açılması, frontal çıkıntının belirginleşmesi, burun büyümesi, büyük el ve ayaklar gibi tipik bulgular ortaya çıkmaktadır. Bunun yanında aşırı GH artışı sinovyal doku ve kıkırdığın genişlemesi hipertrofik artropatiye neden olur. Ek olarak sırt ağrısı ve kifoz sık görülen bulgulardır.¹

Akromegali artropati, tanı anında hastaların yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ünde ortaya çıkabilmektedir. Bu, aksiyal artropatiye (sıklıkla lomber omurgada) ve/veya periferik artropatiye (omuz, diz, kalça, bilekler ve el ve ayaklardaki küçük eklemleri etkiler) yol açabilmektedir. Başlangıçta kıkırdak kalınlaşır ve daha sonra eklemde değişen geometrisi nedeniyle uzun süreli hormonal düzensizlik ve mekanik faktörler dejeneratif eklem hastalığını taklit eden patolojilere yol açar. Radyografik olarak eklem aralığında genişleme ve sonunda osteofit ile daralma ve osteoartrit benzer kist oluşumu meydana gelir. Periosteal yeni kemik oluşumu mandibular prognatizme, frontal çıkıntıya ve kürek benzeri terminal tuftlara neden olur. Bağ dokusu hiperplazisi, topuk yastığı kalınlığında artışa,

tetik parmak, karpal tünel sendromu ve kübital tünel sendromuna neden olabilir. Gigantizm ve akromegaliye bağlı miyopati görülebilmektedir.^{1,38} Nadir olmakla birlikte, akromegali RA'yı taklit edebilir ve bu nedenle tedaviye yanıt vermeyen RA hastalarında akromegaliyi de ayırıcı tanıda düşünmekte fayda vardır. Akromegali ve romatizmal hastalıkların komorbiditesi nadiren bildirilmektedir, ancak akromegali hastalarında ağrı nedeni olarak inflamatuvar hastalıkların ekarte edilmesi önemlidir.¹

Akromegali remisyonunda olan ve eşlik eden kas-iskelet sistemi semptomları olan 40 hastada yapılan bir çalışmada, 4 hastada antinükleer antikor pozitifliği (3 nükleolar ve 1 homojen), 4 hastada romatoid faktör pozitifliği ve sadece 1 hastada siklik sitriline peptid pozitifliği saptanmıştır. Radyolojik veriler değerlendirildiğinde, 1 hastada MRG ile sakroiliak eklem erozyonları tespit edilmiş ve X-ray görüntüleme ile 24 hastada dejeneratif eklem değişiklikleri gözlenmiştir. 3 hastada romatizmal hastalık (RA, AS ve farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı) ve 6 hastada DISH saptanmıştır.³⁹ Başka bir çalışmada akromegali veya gigantizmi olan 45 hasta kas-iskelet sistemi anormallikleri açısından incelenmiştir. Hastaların %74'ünde periferik eklem anormallikleri ve %47'sinde spinal tutulum saptanmıştır. Hastaların 4'ünde RA öyküsü, 2 polimiyaljiya romatika, 1 seropozitif RA ve 1 palindromik romatizma saptanmıştır. Eklem anormallikleri en sık olarak büyük eklemleri (kalçalar, dizler ve omuzlar) etkilemiş, ancak bilek ve elde de tutulum saptanmıştır. Kalça eklemine genişlemesi, entezopati ve osteofitler dahil olmak üzere akromegalik artropatinin radyolojik özellikleri tanımlanmıştır.^{1,38} 33 akromegali hastasının X-ray ve MRG ile değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %36'sında direkt grafide, %12'sinde MRG ile sakroiliak eklemler anormallığı saptanmıştır. Mevcut aksiyel spondilartroz (SpA) sınıflandırma kriterleri dikkate alındığında

akromegali hastalarının %6'sında non radyografik aksiyel SpA ve %2'sinde radyografik aksiyel SpA saptanmıştır.⁴⁰ Tedaviye olumlu yanıt, daha az şiddetli artropati ve iyi bir fonksiyonel sonuç ile ilişkilidir.^{1,38}

Diğer Endokrin Patolojilerde Romatolojik Bulgular

Hiperprolaktinemi ve romatolojik bulgular:

Prolaktin spesifik genetik koşullar altında bir immün tolerans kırıcı faktör olarak hareket edebilmektedir. Prolaktinoma hastalarında otoimmün hastalık gelişme riski artmaktadır. Hiperprolaktinemi, SLE'li hastaların yaklaşık dörtte birinde tanımlanmıştır. Prolaktin, SLE aktivitesi, dsDNA ve fetal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur ve bromokriptin tedavisi SLE alevlenmelerini azaltabilmektedir. Emziren kadınlarda RA gelişme riski artmasına rağmen, prolaktinin RA'da proinflamatuvar veya antiinflamatuvar etkilere yol açıp açmadığı hala belirsizdir. Ayrıca, plazma prolaktin seviyeleri ortalama olarak RA'da yükselmez. Eklemlerde lokal olarak üretilen prolaktin RA'da rol oynayabileceği iddia edilmiştir.¹

Adrenal bozukluklar ve romatolojik bulgular:

Romatizmal inflamatuvar hastalıklarda primer Cushing sendromu arasında ilişki gösteren çalışma olmamasına karşın, bu hastalıklarda kullanılan glukokortikoid tedavisine sekonder Cushing sendromu ortaya çıkabilmektedir. Cushing sendromu osteoporoz, avasküler nekroz ve miyopatiye neden olabilir. Kas hasarının altında yatan mekanizmalar, kollajen metabolizmasının inhibisyonunu ve kalsiyum mevcudiyetinin azalmasını içerir. Miyopati, proksimal alt ekstremitte zayıflığı ile kendini gösterir. EMG'de miyopatik değişiklikler görülürken, kas biyopsisinde tip II kas liflerinin atrofi gözlemlenir. Kas enzimleri genellikle normal düzeydedir.^{1,41} Adrenal yetmezlik

(Addison hastalığı), kronik yorgunluk, genel kas zayıflığı ve kontraktürlerle ilişkilendirilmiştir.⁴²

Ailesel hiperlipidemiler ve romatolojik

bulgular: Ailesel hiperkolesterolemi, yüksek serum kolesterolü, tendon ksantomaları ve ksantelazmalarla karakterizedir. Romatolojik belirtiler arasında akut poliartrit ve tendinit atakları bildirilmiştir. Romatizmal sendromlar daha çok periartriküler yağ birikimi ve ksantomlarla ilişkilendirilmektedir. Ailesel hiperkolesterolemi için homozigot olan hastalarda romatolojik belirtiler heterozigot olan hastalara göre daha sık ve daha erken yaşta görülür.⁴³ Bir çalışmada ailesel hiperkolesterolemili hastalarda tendon ksantomaları, aşıl tendiniti ve oligoartrit arasında ilişki gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda migratuvar poliartrit veya geçici aşıl ağrısının arttığı saptanmıştır. %62 hastada kas-iskelet sistemi bulgularının hiperlipidemi tanısından önce geliştiği ve lipid düşürücü tedavi aldıktan sonra hastaların %63'ünde belirtilerin iyileştiği veya tamamen düzeldiği gösterilmiştir,⁴⁴ Aşıl tendiniti, heterozigot tip II hiperlipidemi ile ilişkili gibi görünmektedir. Gut, tip IV hiperlipidemi hastalarında daha sık görülmektedir. Ayrıca tip IV hiperlipidemi hastalarında oligoartiküler semptomlar tanımlanmıştır. Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar, proksimal miyopati ve lupus benzeri sendromlar dahil olmak üzere çeşitli romatizmal problemlerle ilişkilendirilmiştir.⁴⁵

Özetle endokrin patolojiler birçok farklı romatizmal semptom ve bulguya yol açabildiği gibi, bazı romatizmal hastalıkların gelişimini kolaylaştırabilmekte ve aktivitelerini etkileyebilmektedir. Bu nedenle endokrin patolojilerde bu açıdan uyanık olmak ve tedavilerini optimize etmek, romatizmal hastalıklar ve semptomların tedavisinde önemlidir.

Kaynaklar

1. Peleg H and Ben Chetrit E. Impact of Endocrine Disorders on Autoimmune Diseases. In: Portincasa P., Frühbeck G., Nathoe H.M. (eds) Endocrinology and Systemic Diseases. Endocrinology. Springer, Cham. 2021.
2. Parvin R and Mohtarin S. Journal of Enam Medical College 2018;8(2):116
3. Firestein and Kelley's Textbook of Rheumatology. 11th Edition. Elsevier-2020
4. Cutolo M and Trombetta AC. Neuroendocrine Involvement in Immune-Mediated Rheumatic Diseases. In: Portincasa P, Frühbeck G, Nathoe HM. (eds) Endocrinology and Systemic Diseases. Endocrinology. Springer, Cham. 2021. https://doi.org/10.1007/978-3-319-68729-2_9
5. Neki N, et al. Rheumatological Manifestations of Diabetes Mellitus An Update. J Enam Med Col 2018; 8(2): 94-100
6. Alan Silman and Marc C. Hochberg. Rheumatology (2-Volume Set) 7th Edition. Elsevier-2018
7. Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. J Biol Chem. 2004;279(41):42351-4.
8. Çetiner Ö. ve Rakıcıoğlu N. Hiperglisemi, Oksidatif Stres ve Tip 2 Diyabette Oksidatif Stres Belirteçlerinin Tanımlanması. Türk Diyab Obez 2020;1:60-8
9. Oktay S. Sıçan deneysel diyabet modelinde 20 (s) ginsenoit Rg3'ün olası nöroprotektif etkisi. Yüksek lisans tezi-2015
10. Gero D. Hyperglycemia-Induced Endothelial Dysfunction. Endothelial Dysfunction - Old Concepts and New Challenges. 2018. doi:10.5772/intechopen.71433
11. Çayırılı M, et al. Diyabetik hastalarda deri belirtileri. Smyrna Tıp Dergisi 2012;2:43-7.
12. Lima AL, et al. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. Am J Clin Dermatol. 2017;18(4):541-553
13. Calif E. and Stahl S. Images in clinical medicine. Dupuytren's contracture. N Engl J Med. 2007 Mar 22;356(12):e11.
14. Kuşkonmaz ŞM. Diyabetik hastada kas iskelet sistemi sorunları. Duzce Medical Journal. 2016;18(1):30-4.
15. Gamstedt A, et al. Hand abnormalities are strongly associated with the duration of diabetes mellitus. J Intern Med. 1993;234(2):189-93

16. Yontar NS. ve Öğüt T. Charcot nöroartropatisi. *TOTBİD Dergisi* 2015;14:413-420
17. MacGregor JL, et al. Diabetic Muscle Infarction. *Arch Dermatol.* 2007 143(11):1456-7
18. Veronese N, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 ;49(1):9-19.
19. Alenazi AM, et al. The prevalence of type 2 diabetes and associated risk factors with generalized osteoarthritis: a retrospective study using ICD codes for clinical data repository system. *Clin Rheumatol.* 2019;38(12):3539-47.
20. Tung YC, et al. Association Between Gout and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med.* 2016;129(11):1219.e17-25.
21. Knobler R, et al. European dermatology forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 2: Scleromyxedema, scleredema and nephrogenic systemic fibrosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(10):1581-94.
22. Bassett JH. and Williams GR. Role of Thyroid Hormones in Skeletal Development and Bone Maintenance. *Endocr Rev.* 2016;37(2):135-87
23. Oliva F, et al. Thyroid hormones and tendon: current views and future perspectives. Concise review. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2013;3(3):201-3
24. Bassett JHD. and Williams GR. Thyroid Hormone in Bone and Joint Disorders. *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease.* 2018; 547-69.
25. Pörings AS, et al. A thyroid hormone network exists in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Sci Rep.* 2019;9(1):13235.
26. Berardi AC, et al. Thyroid hormones increase collagen I and cartilage oligomeric matrix protein (COMP) expression in vitro human tenocytes. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014;4(3):285-91
27. Boelaert K, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2010;123(2):183.e1-9.
28. Morita S, et al. Prevalence of nonthyroid specific autoantibodies in autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1203-6.
29. Elnady BM, et al. Prevalence and clinical significance of nonorgan specific antibodies in patients with autoimmune thyroiditis as predictor markers for rheumatic diseases. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(38):e4336.
30. Harrington EK, et al. Chondrocyte terminal differentiation, apoptosis, and type X collagen expression are downregulated by parathyroid hormone. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004;281(2):1286-95
31. Khedr A. Skeletal Manifestations of Hyperparathyroidism. *Anatomy, Posture, Prevalence, Pain, Treatment and Interventions of Musculoskeletal Disorders.* 2018. doi:10.5772/intechopen.74034
32. Rubin MR. Skeletal Manifestations of Hypoparathyroidism. *Bone.* 2019;120:548-55.
33. Hakami Y. and Khan A. Hypoparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:109-126.
34. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Jun 1;105(6):1722-36
35. Pappu R, et al. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):3081-7
36. Bennett J, et al. Osseous Manifestations of Primary Hyperparathyroidism: Imaging Findings. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:3146535
37. Kızmaçoğlu C. ve ark. Kronik böbrek yetmezliği olan hastada kemik metastazını taklit eden Brown tümör. *Sinir Sistemi Cerrahisi Derg,* 2014, 4.3: 138-42.
38. Podgorski M, et al. Articular manifestations of acromegaly. *Aust NZ J Med.* 1988;18(1):28-35
39. Örük G, et al. Is every joint symptom related to acromegaly? *Endocrine.* 2013;43(2):404-11
40. Uğur K, et al. Imaging of sacroiliac joints in patients with acromegaly. *Sci Rep.* 2019;9(1):11645.
41. Boswell SB, et al. Musculoskeletal manifestations of endocrine disorders. *Clin Imaging.* 2014;38(4):384-396.
42. Calabrese LH. and White CS. Musculoskeletal manifestations of Addison's disease. *Arthritis Rheum.* 1979;22(5):558.
43. Handel ML. and Simons L. Rheumatic manifestations of hyperlipidaemia. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000 Sep;14(3):595-8.
44. Klemp P, et al. Musculoskeletal manifestations in hyperlipidaemia: a controlled study. *Ann Rheum Dis.* 1993 Jan;52(1):44-8.
45. Careless DJ. and Cohen MG. Rheumatic manifestations of hyperlipidemia and antihyperlipidemia drug therapy. *Semin Arthritis Rheum.* 1993;23(2):90-8.

Uzm. Dr. **Melis Dilbil**
Uzm. Dr. **Ece Çelik**
Prof. Dr. **Veli Yazısız**

İmmün Yetmezlikler ve İnflamatuvar Hastalıklar

Karışan Klinik Bulgular

- Otoimmün hastalıklar
- Otoinflamatuvar hastalıklar

Karışan Laboratuvar Bulguları

- Akut faz reaktanlarında yükseklik
- Serum kompleman düzeylerinde düşüklük
- Serum immünoglobülin seviye değişiklikleri
- İmmün sitopeniler

Tanısal İpuçları

- Sık enfeksiyon atakları
- Birden çok otoimmün ve/veya inflamatuvar hastalık varlığı

Vaka Sunumu

47 yaşında kadın hasta yaklaşık 3 aydır olan el eklemlerinde ve ayak bileklerinde ağrı ve şişlik yakınması ile başvurdu. Eklem yakınmaları sabah saatlerinde daha şiddetli olmasının yanı sıra ellerini açıp kapatmakta zorlandığını ve gün içerisinde yakınmalarının azaldığını öğrenildi.

Hastanın yaklaşık 10 yıl önce sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmesi nedeniyle yapılan tetkikler sonucunda immün yetmezlik tespit edildiği ve aylık intravenöz immünoglobülin tedavisi aldığı öğrenildi.

Genel sistem sorgusunda eklem şikayetleri haricinde ek bulgusu olmayan hastanın fizik muayenede bilateral el ve ayak bilekleri, bilateral 2. ve 3. proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerde hassasiyet ve şişlik; sağ el 4. metakarpofalangeal (MKF) eklem ve sol el 5. MKF eklemde hassasiyet tespit edildi. Laboratuvar tetkiklerinde RF ve Anti-CCP normalin 3 katı yüksek olan hastanın CRP: 9,4 mg/L (0-5) ve eritrosit sedimentasyon hızı: 45 mm/saat (0-20) değerinde saptandı. Serum immünoglobülin düzeyleri IgG: 3.6 g/L (5.5-14.4), IgM: 0.38 g/L (0.35-2.42), IgA: 0.80 g/L (0.84-4.99) bulundu. Tam kan sayımı ve biyokimya değerlerinde aktif patolojik bulgusu olmayan hastanın yapılan Power Doppler USG incelemesinde el bileklerinde akım artışı saptanması ile hasta romatoid artrit (RA) tanısı aldı. Prednizolon 5 mg ve metotreksat 15 mg/ hafta tedavileri başlanan hastanın tedavinin birinci ayında kontrollerde akut faz reaktanlarında gerileme olduğu ve eklem şikayetlerinin %70 oranında gerilediği saptandı.

Hem immün yetmezlik hem de immün sistem anormallikleri sonucu gelişen inflamatuvar hastalıkların gözlemlendiği vakalar günlük pratikte karşımıza çıkmaktadır. İnflamatuvar hastalıkların immün yetmezlik zemininde gelişmesi mümkün olabileceği gibi sistemik lupus eritematoz (SLE) gibi hastalıklarda sekonder immün yetmezlik gelişmesi de mümkündür. Bu bölümde immün

yetmezlikler ve inflamatuvar hastalıkların ilişkisi gözden geçirilecektir.

Giriş

İmmün sistemin ana fonksiyonu insan vücudunun eksojen ve endojen tehditlere karşı korunmasıdır. İmmün sistemin bileşenlerinden herhangi birinin eksikliği, yetersizliği veya fonksiyon bozukluğu sonucu gelişen immün yetersizlikler vücut savunmasında ciddi sorunlara yol açar. İmmün yetmezlikler 'primer immün yetmezlikler' ve 'sekonder immün yetmezlikler' olarak iki alt grupta incelenir.

Primer immün yetmezlikler, humoral veya hücreli immün sistem komponentlerinin (immün sistem hücreleri, reseptörler, sitokinler, enzimler, diğer işlevsel proteinler, vb) en az birinin yokluğu veya fonksiyon bozukluğu ile karakterize, gen defektlerine bağlı olarak gelişen, kalıtsal bozukluklardır. Bugüne kadar 400'den fazla doğumsal immün yetmezlik fenotipi tanımlanmış olup bu sayı, gelişen tanısal metodlar ile gün geçtikçe artmaktadır. Ağır immün yetmezliklerin belirtileri yenidoğan döneminde başlar ve erken yaşlarda tanı konulur, daha hafif düzeydeki immün yetmezlik erişkin yaşlarda tanı alabilir. Toplumda sıklığının 30:100.000 olduğu tahmin edilmektedir, ancak bu sayı akraba evliliğinin yaygın olduğu bölgelerde daha fazladır.

Sekonder immün yetmezlikler, sonradan gelişen immün sistem yetmezliklerini ifade eder. Sekonder immün yetmezlikler erişkin hastalarda daha sıktır, edinilmiş immün yetmezlik olarak da isimlendirilir. Edinilmiş immün yetmezlik tanımı en çok *insan immün yetmezlik virüsü* (HIV) enfeksiyonu sırasında gelişen immün sistem anormallikleri ile özdeşleşmiştir. Halbuki, diabetes mellitus gibi yaygın görülen sistemik hastalıklarda da immün baskılanma vardır. İmmün sistem hücrelerini hedef alan veya iletişimlerini engelleyen ilaçlar da (Örn; sitotoksik ajanlar, kortikosteroidler, B hücre hedefli ajanlar, vb) sekonder immün yetmezliklerin diğer nedenidir.

İmmün sistemin temel fonksiyonları, bakteri ve virüs gibi dış patojenleri tanıma, yakalama, yok etme ve hafıza oluşturma üzerine inşa edilmiştir. Ancak tek görev enfeksiyonlara karşı korunma değildir. İmmün sistemin farklılaşmış elemanları, normal morfolojisini kaybetmiş hücreler ile doku zedelenmesi sonucu oluşan artık dokuların temizlenmesi ve doku onarımında da görev alır. İmmün sistemin bir diğer karakteristik özelliği vücudun kendi öz yapı taşlarına karşı tolerans göstermesidir. Bu özelliği ile kendi doku ve organlarına hasar vermeksizin işlev yapabilmektedir.

Primer ve sekonder immün yetmezliklerde en çok karşılaşılan sorun sık tekrarlayan ve ciddi seyreden enfeksiyonlardır. Tekrarlayan enfeksiyonlar, immün yetmezliklerin genellikle ilk bulgusudur. Enfeksiyonların sıklığı ve şiddeti, eksik olan immün sistem komponentinin enfeksiyonlara karşı oluşturulan immün yanıtındaki rolüne göre değişkenlik gösterir. İmmün yetmezlik araştırılması gereken vakaların özellikleri hakkında yönlendirici olabilecek parametreler Tablo 1’de özetlenmiştir. İmmün yetmezlik durumlarında immün sistemin normal işleyişi sekteye uğrar, oluşan immün disregülasyon nedeniyle malignite ve otoimmüniteye eğilim olur. Hastalar immün yetmezlik tanısı almadan bu tablolar ile prezente olabilir. Atopik deri değişiklikleri, yara iyileşmesinde gecikme, malignite, otoimmün ve otoinflamatuvar hastalıklar olarak karşımıza çıkabilmektedir. Primer yetmezliklerde, periferik ve santral toleransı sağlayan, başta regülatuar T hücreleri olmak üzere, çeşitli mekanizmalarda bozukluklar vardır. Otoreaktif T ve B hücrelerinin sayısının artması otoimmün hastalık gelişme riskini artırır. İmmünolojik tolerans süreçlerinde de rol oynayan moleküllerin gen defektleri hem tekrarlayan enfeksiyonlar hem de otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir. Ayrıca, immün yetmezlik durumunda gelişen enfeksiyonlar proinflamatuvar bir ortam oluşturur ve otoimmünitenin tetiklenmesine aracılık

edebilir. Enfeksiyonların otoimmün hastalıkları tetiklemesi birkaç farklı mekanizma ile olabilir:

1. Öz proteinler ve patojenik antijenik yapılar arasındaki benzerlik ve bunun sonucunda oluşan çapraz reaktivite,
2. Enfeksiyonlar sonucu oluşan hücresel debrisin otoinflamatuvar T hücrelerinin uyarılmasına neden olması,
3. Bakteri (Örn; *S. aureus*) ve mikoplazmaların süperantijenlerinin spesifik olmayan yoğun poliklonal T hücresi uyarımına neden olması. İmmün yetmezlikli hastalarda en sık görülen otoimmün bozukluklar; otoimmün tiroiditler, otoimmün sitopeniler (hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni), vitiligo, pernisiyöz anemi, çölyak hastalığı, piyoderma gangrenozum, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), inflamatuvar artritler ve bağ doku hastalıklarıdır. Tablo 2’de bazı immün yetmezlik tiplerinin özellikleri ve eşlik eden inflamatuvar patolojiler gösterilmiştir. Tablo 1’deki durumlara ilave olarak, erken yaşta başlamış otoimmün bozukluklar ve tek bir romatolojik tanı ile açıklanamayan çoklu organ tutulumlu otoimmün hastalık tespit edilen hastalarda da altta yatan bir primer immün yetmezlik araştırılmalıdır.

Tablo 1. İmmün yetmezlik araştırılması gereken durumlar

Son 1 yıl içerisinde antibiyotik kullanımı gerektiren 4 veya daha fazla üst veya alt solunum yolu enfeksiyonu (sinüzit, bronşit, pnömoni, otitis media)
Tekrarlayan ve uzun süreli veya IV antibiyotik kullanımı gerektiren enfeksiyonlar
2 veya daha fazla ağır bakteriyel enfeksiyon hikayesi (osteomyelit, menenjit, sepsis, selülit, septik artrit gibi)
Son 3 yıl içerisinde radyolojik olarak kanıtlanmış 2 veya daha fazla pnömoni
Nadir patojenler ile alışılmadık bölgelerde gelişen enfeksiyonlar
Cilt, lenf nodları ve iç organlarda tekrarlayan derin apseler
Kronik diyare
Antibiyotik tedavisine bağlı olmayan persistan oral pamukçuk
Nedeni açıklanamayan ateş
Ailede immün yetmezlik hikayesi

Tablo 2. Bazı immün yetmezlik tipleri, klinik özellikleri, genetik bozuklukları ve eşlik eden inflamatuvar patolojiler

İmmün Yetmezlik Tipi	Prevalans	Mutant Gen	İmmünolojik Bozukluk	Birincil Bulgusu	Eşlik eden İnflamatuvar Hastalıklar
APECED	1-10/ milyon	AIRE	Nükleer transkripsiyon faktör	Hipoparatiroidi, kronik mukokutanöz kandidiazis, adrenal yetmezlik, primer hipogonadizm, alopesi, vitiligo, pernisiyöz anemi	Primer sendromun parçası
IPEX	Bilinmiyor, tahmini <1/milyon	Foxp3	Regülatuar T hücresi	Otoimmün tiroid hastalıkları, egzama, Tip 1 DM, eozinofili, hiper IgE	Primer sendromun parçası
Hiper IgM Sendromu	1-2/500 bin	CD40 Ligand ve diğerleri	Ig izotip değişimi defekti (IgG düzeyinde düşme ve IgM düzeyinde artış)	Kapsüllü bakteriler ile pulmoner ve GI enfeksiyonları ve lenfoid hiperplazi	DM, otoimmün hepatit, RA, İBH, üveit
Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)	1-10/100 bin	TACI (TNFRSF13B) ve diğerleri	Hipogamaglobülinemi, humoral ve T hücresi disfonksiyonu	Yineleyici bakteriyel enfeksiyon; özellikle solunum sistemi	İnflamatuvar barsak hastalığı, otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, RA ve pernisiyöz anemi
X'e Bağlı Agamaglobülinemi	1/200 bin	Bruton Tirozin Kinaz	X'e bağlı agamaglobülinemi	Solunum yolunun yineleyen bakteriyel enfeksiyonları	Juvenil romatoid artrit, aseptik poliartrit, dermatomiyozit
Omenn Sendromu	Bilinmiyor	Rag 1, Rag 2	T- B- NK+	Dermatit, lenfadenopati, hepatosplenomegali, eozinofili ve yüksek IgE düzeyi	Primer sendromun parçası
Di-George Sendromu	2-5/10 bin	22q11.2	T hücresi gelişiminde bozulma	Dismorfik yüz görünümü, nöropsikiyatrik hastalıklar, sağırılık, konotrunkal kalp anomalileri, hipoparatiroidi,	Sitopeniler, otoimmün hemolitik anemi, hepatit, İBH, artrit, psöriazis, vitiligo
ALPS	Tahmini 1-5/100 bin	FAS, FASL, CASP10	Lenfositlerde apoptoz defekti	lenfadenopati ve hepatosplenomegali	Otoimmün sitopeniler, SLE, RA, JİA
Wiskott-Aldrich Sendromu	1/20 bin	WASP	CD4 T lenfositler, regülatuar T hücresi	Trombositopeni ilişkili kanama bozuklukları, egzama, yineleyen enfeksiyonlar	Otoimmün hemolitik anemi, artrit, vaskülit, İBH, glomerülonefrit
Selektif IgA eksikliği	1-3/bin	Bilinmiyor; Olasılıkla TACI	Olası izotip dönüşüm bozukluğu	Allerjik durumlar ve otoimmün hastalıklar	Çölyak, JİA, RA, otoimmün sitopeniler, Graves hastalığı, Sjögren sendromu, İBH, SLE ve Tip1 DM
Kompleman eksiklikleri	1-5/500 bin	Bilinmiyor	Kompleman	SLE, kapsüllü bakteri enfeksiyonları	SLE, skleroderma, HSP
Kronik Granülamatöz Hastalık	1-5/500 bin	CYBB ve NADPH oksidaz sistemi, diğer faktörler	NADPH oksidaz	Yineleyen süpüratif mikrobiyal enfeksiyonlar, granülom formasyonu	Granülomla giden kronik inflamasyon, İBH
Ağır Kombine İmmün Yetmezlik (SCID)		Çoklu genetik mutasyon	Lenfosit gelişmesi	Gelişim bozuklukları, kronik mukokutanöz fungal enfeksiyonlar ve/veya fırsatçı enfeksiyonlar	Alopesi, otoimmün trombositopeni

Primer İmmün Yetmezlikler

Uluslararası İmmünoloji Dernekleri Birliği (IUIS) primer immün yetmezlikleri dokuz alt gruba ayırmıştır.¹ Onuncu grup ise primer immün yetmezlikleri taklit eden antikor bozuklukları ve somatik mutasyonları içerir. Her alt grup kendi içerisinde immün yetmezlik oluşum mekanizmaları açısından benzerlik gösteren farklı hastalıkları kapsar.

1. Hücresel ve Humoral İmmüniteyi Etkileyen İmmün Yetmezlikler

Hücresel ve humoral immünitinin birlikte etkilendiği bu grupta tekrarlayan bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların yanı sıra otoimmüniteye yatkınlık vardır. Bu gruptaki immün yetmezlikler kendi içlerinde T lenfosit ve/veya B lenfositlerin olmaması veya etkisiz olmasına göre alt gruplara ayrılır.

T hücresi defekti olan immün yetmezliklerde temel patoloji konağın viral, bakteriyel veya fungal enfeksiyonlara açık olmasıdır. Bu enfeksiyon etkenler arasında fırsatçı patojenler ve normal bireylerde enfeksiyona neden olamayan canlı atenüe virüs aşılarda yer alır.

Bu grubun en yaygın görülen formu *Ağır Kombine İmmün Yetmezliktir (SCID)*. SCID'deki temel patoloji doğum sonrasında hiç T lenfosit bulunmamasıdır. B lenfositlerin olup olmamasına göre; a) T-B⁻ SCID, b) T-B⁺ SCID olarak iki alt grupta ele alınır. T lenfosit desteği olmadığı için B lenfositler bulunsan bile antikor üretimi gerçekleşmemektedir. Hastalar tipik olarak yaşamın ilk yıllarında yineleyici enfeksiyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir.² Sekonder immün yetmezlikler içinde yer alan HIV enfeksiyonunda, T lenfosit sayıları ve fonksiyonları azaldığı için SCID benzeri klinik durum gelişmektedir.

Bu grup içindeki diğer immün yetmezlik tipleri SCID'den daha az sıklıkla görülür ve 'Kombine İmmün Yetmezlik' (CID) olarak adlandırılır. T ve B lenfositlerin yüzeyinde bulunan moleküllerin eksikliği sonucu gelişirler. T ve B lenfositlerin fonksiyonlarında etkin olan bu moleküllerin defektif olması fonksiyonlarının bozulması ile sonuçlanır. Bazı formlarında T lenfositler defektif iken, çoğunda B hücre fonksiyonları bozulmuştur ve antikor üretim yetersizlikleri ile birliktedir. CD40, CD40L, CD8, ICOS, ZAP70, MHC Sınıf I ve II, IKAROS, DOCK2, STK4, TCR α , BCR10, IL21 ve IL21R defektleri bu grup içinde yer alır.

2. Sendromik Kombine İmmün Yetmezlikler

Farklı özellikler taşıyan immün yetmezlik tablolarıdır. Klinik özellikler ve defektif yapılarına göre alt sınıflara ayrılmıştır:

- Konjenital trombositopeni ile ilişkili immün yetmezlik
- DNA onarım defektleri
- Konjenital anomali ile birlikte timik defektler
- İmmün osseöz displaziler
- Hiper IgE sendromu
- Vitamin B12 ve folat metabolizma defektleri
- İmmün yetmezlik ile anhidrotik ekdodermodisplazi
- Kalsiyum kanal defektleri
- Diğer defektler

Her sendromik immün yetmezlik alt tipi kendine özgü olan dismorfik özellikleri barındırmaktadır. Ancak tekrarlayan bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların yanı sıra otoimmün ve immün olmayan fenomenler gibi ortak özellikleri vardır.

Bu grubun en bilinen üyeleri *Wiskott-Aldrich*, *Ataksi-Telenjektazi* ve *Di George* sendromlarıdır.

Wiskott-Aldrich Sendromu: Wiskott Aldrich Sendromu X'e bağılı kalıtılan nadir bir hastalık olup, hematopoetik hücrelerin sitoplazmasında normalde bulunması gereken ve sinyal iletilisinde görevli olan WASp proteininin eksikliği ile karakterizedir. Genelde yaşamın ilk yıllarında tanı alan bu sendromda hem hücresel hem de humoral immünite etkilenir. Mikrotrombositopeni, egzama ve tekrarlayan enfeksiyonlar hastalığın klasik triadını oluşturur. Hastalar trombositopeniye bağılı kanamalar, tekrarlayan bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar ve yaygın egzama ile başvurur. Bu hastalıkta B ve T regülatuar hücrelerin azaldığı ve proinflamatuvar sitokin üretiminin arttığı gösterilmiştir. Malignitelere ek olarak otoimmün bozuklukların da sıklığı artmıştır ve hastaların %26-70'inde inflamatuvar olaylar saptanır. Sık görülen ve yaşam süresini azaltan otoimmün olaylar; immün trombositopeni (İTP), otoimmün hemolitik anemi (OİHA) (%36), artrit (RA ve juvenil idiyopatik artrit [JİA]) (%29), otoimmün nötropeni (%25) ve vaskülitlerdir (%22). SLE, İBH ve primer sklerozan kolanjit görülebilecek diğer otoimmün ve inflamatuvar durumlardır. Wiskott-Aldrich Sendromu'nun daha hafif bir varyantı olan X'e bağılı trombositopenide, daha çok trombosit düşüklüğüne bağılı bulgular vardır. Ancak otoimmün bozukluklar da gelişebilmektedir.

Ataksi-Telenjektazi (AT): Hücre bölünmesi, onarımı ve genom stabilitesinde görevli ATM proteinini kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağılı olarak oluşan, nadir görülen bir immün yetmezlik tablosudur. Genellikle çocukluk çağında tanı konulur. Hipogamaglobülinemi ve lenfopeniye bağılı sık sinopulmoner enfeksiyonlar görülür. Ataksi, vaskülit, lenfoid-solid organ maligniteleri ve otoimmüniteye yatkınlık hastalığın önemli özelliklerindendir. En sık görülen otoimmün hastalıklar Hashimoto tiroiditi, JİA, İTP ve OİHA'dır.

Di-George Sendromu: Di-George Sendromu otozomal dominant (OD) kalıtım gösteren, 22q11 delesyonu ile ortaya çıkan bir sendromik immün yetmezlik alt tipidir. Sendromun klasik triadı; kardiyak anomaliler, hipoplastik timus ve hipokalsemidir. Gebeliğin ilk trimestrinde üçüncü ve dördüncü farengeal ark komplekslerinin etkilenmesine bağılı olarak bu kaynaklardan köken alan organlarda anomaliler ortaya çıkar. Timusta tamamen veya kısmen gelişim kusurları görülmektedir. Timusun tutulum oranına göre immün yetmezliğin boyutu değişiklik gösterir. Regülatuar T hücrelerinin pozitif seleksiyonunda ve otoreaktif T hücrelerinin negatif seleksiyonunda defektler meydana gelmektedir. Sendromun kardiyak anomaliler içerisinde kesintili aortik ark, trunkus arteriozus, fallot tetralojisi, atrial veya ventriküler septal defekt, vasküler halkalar vardır. Diğer önemli bir bulgu hipokalsemidir. Hastalarının %60'ında yenidoğan döneminde ağır hipokalsemi bulguları (tetani, nöbet vb) görülmektedir. Paratoid bezlerinin gelişim bozukluğundan kaynaklanır. Hastalarda klasik triadın haricinde karakteristik dismorfik yüz görünümü, nöropsikiyatrik bozukluklar, sağırılık ile sitopeniler (%15-30), OİHA, hepatit, İBH, artrit, psöriazis ve vitiligo gibi otoimmün patolojiler gelişir. Otoimmün patolojiler hastaların %5-10'unda görülür.³

Hiper IgE Sendromu: Hiper IgE sendromu (Job Sendromu) OD veya OR kalıtılan formları olan nadir bir immün yetmezlik tablosudur. En yaygın mutasyon STAT3 genindedir ve hem ailesel hem de sporadik vakalarda tespit edilebilir. STAT3'e ek olarak, aynı veya benzer hastalık tablosuna neden olabilen tirozin kinaz 2, DOCK8 ve IL-6 reseptör gen mutasyonları gibi 8 farklı genetik mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların sonucu olarak, IL-2 ve IL-6 gibi sitokinler ile aktive olan ve birçok hücrenin fonksiyonunda rolü olan JAK-STAT sinyalizasyon yolağında defekt gelişir; bu da özellikle Th17

ve Th9 farklılaşma ve fonksiyonunda bozulma ile sonuçlanır. Bu hastalarda görülen klasik bulgular; a) cilt ve solunum sisteminin tekrarlayan stafilokok apseleri, b) fungal ve bakteriyel ajanlar ile enfeksiyona eğilim, c) sık sinopulmoner enfeksiyonlar, d) egzama, e) diş ve iskelet anomalileri, f) kaba yüz görünümü ve g) serum total IgE yüksekliğidir (>2.000 IU/mL). RA, İTP, SLE, juvenil dermatomiyozit ve büllöz pemfigoid gibi otoimmün tablolar eşlik edebilir ve bunlar ilk klinik prezentasyon olabilir.

3- Antikor Eksiklikleri

Antikor eksiklikleri, immün yetmezliklerin en çok görülen bölümünü oluşturur.⁴ Antikorların, patojenlere bağlanarak fagositer sistem elemanları tarafından opsonizasyonunu ve kompleman sistemi aktivasyonu gibi görevleri vardır. Aynı zamanda immün hafıza açısından da önemlidirler. Antikor eksikliği olan hastalarda ön planda kapsüllü bakterilerin etken olduğu alt ve üst solunum yollarını etkileyen tekrarlayıcı bakteriyel enfeksiyonlar oluşmaktadır. Bunun yanı sıra menenjit ve osteomiyelit gibi diğer invaziv enfeksiyonlar görülebilmektedir.⁵ Antikor eksikliği ile giden immün yetmezliklerde otoimmün olaylar gelişebilmektedir. Antikor eksikliklerinin tanısı konulurken Ig G, A ve M düzeylerinin ölçülmesinin yanı sıra aşı ile bağışıklık sağlanan difteri, tetanoz ve pnömokok titrelerinin ölçülmesinden de faydalanılmaktadır.

Bu gruptaki hastalıklar, B lenfosit ve Ig düzeylerinde değişikliklere göre aşağıdaki alt gruplarda incelenir:

- B lenfosit yokluğu/azlığı ile birlikte tüm immünoglobülin tiplerinde ciddi düşüklük (agammaglobülinemiler)
- Normal veya azalmış B lenfosit sayısı ile birlikte en az 2 immünoglobülin tipinde ciddi düşüklük (Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik [CVID])

- Normal B lenfosit sayısı, normal/artmış IgM düzeyi ile birlikte IgG ve IgA düzeylerinde ciddi düşüklük (Hiper IgM sendromu)
- Genellikle normal B lenfosit sayısı ile birlikte izotip, hafif zincir veya fonksiyonel yetersizlikler

En sık görülen formlar *selektif IgA eksikliği*, *Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID)* ve *X'e bağlı agammaglobülinemi*'dir.

X'e Bağlı Agammaglobülinemi: Bruton tirozin kinaz (BTK) eksikliği nedeniyle B lenfosit gelişiminin bozulması ile ortaya çıkan bir immün yetmezlik alt tipidir. Hastalığın bir diğer adı *Bruton Agammaglobülinemisi*'dir. BTK eksikliği olan hastalarda B lenfositleri antikor üretimi yapan plazma hücrelerine dönüşemez; hastalarda panhipogammaglobülinemi gelişir ve lenf nodlarında gelişme kusurları oluşur. Yeni doğan döneminde IgM, IgD, IgE ve IgA düzeylerinin düşük saptanmasına rağmen maternal IgG geçişi nedeniyle IgG düzeyleri normale yakındır. Panhipogammaglobülinemi yaşamın altıncı ayından sonra maternal kaynaklı immünoglobülinlerin kaybolması sonrası tespit edilir. Hastalarda görülen majör bulgular arasında yineleyen bakteriyel sinopulmoner enfeksiyonlar, egzama ve diyare sayılabilir. Hastalarda görülen diğer immünolojik bozukluklar, artrit (%15), Tip 1 diyabet, OİHA, alopesi ve İBH'dir.⁶

Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik (CVID):

Erişkinlerde en fazla görülen, kusurlu antikor oluşumu ve düşük serum immünoglobülin düzeyleri ile karakterize bir immün yetmezlik durumudur. En sık 2. ve 3. dekatta karşımıza çıkmaktadır. Genellikle IgG ve IgA seviyeleri düşüktür. Yineleyen sinopulmoner enfeksiyonlar, menenjit, ensefalit, otitis media, osteomiyelit ve enfeksiyöz diyare vardır. Kronik enteropati, benign veya malign lenfoproliferatif hastalıklar, granülomatöz hastalıklar ve otoimmün patolojiler gelişebilmektedir.⁷

CVID’de bellek B lenfositleri gibi özelleşmiş B lenfosit alt tiplerinin olgunlaşmasında defektler vardır. Olgunlaşmamış B lenfosit popülasyonunun artması ile otoimmün sitopeniler ve granüloamatöz hastalıklar gelişmektedir.⁸ CVID olgularında otoimmün patolojiler geniş bir yelpazede karşımıza çıkmakta ve hastaların yaklaşık %20 ’sinde görülmektedir.⁹ Otoimmün sitopeniler (%11), İTP/OİHA (%5-8), pernisiyöz anemi (%1-9), otoimmün tiroidit, RA (%1-10), İBH (%6-10), otoimmün hepatit, alopesi, dermatomiyozit ve vitiligo görülmektedir.¹⁰ CVID’li olguların yaklaşık %5-10’unda sarkoidoz benzeri granüloamatöz hastalıklar gelişmektedir.¹¹

CVID’li hastalarda aynı zamanda, SLE tanısı konulan olgular vardır. Hastalarda CVID geliştikten sonraki dönemde ANA, anti-dsDNA ve antikardiyolipin antikorların pozitiflikleri devam etmektedir. CVID temelindeki B hücresi ve immünoglobülin anormalliklerinin SLE gelişimini tetiklemesi mümkündür. İlk olarak SLE tanısı alan olgularda takip eden dönem CVID ile uyumlu hipogamaglobülinemi gelişmesi de mümkündür. Bu hastaların primer immün yetmezlik (CVID) ve sekonder immün yetmezlik (SLE hastalığının kendisine bağlı veya tedavi edici ajanların etkisi ile gelişen hipogamaglobülinemiler) ayrımını yapmak oldukça güçtür.¹²

Selektif IgA Eksikliği: Selektif IgA eksikliği erişkin çağın en yaygın primer immün yetmezliğidir. Karakteristik özelliği diğer Ig düzeyleri normal iken serum IgA serum düzeyinin düşük (<0.07 g/L) olmasıdır. IgA mukozal sekresyonlarda yoğun olarak bulunduğu için esas görevi mukozal immüniteyi sağlamaktır. Bu hastalar asemptomatik olup tesadüfen tanı alabileceği gibi tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları da görülebilir. Selektif IgA eksikliğinde, alerji ve otoimmüniteye yatkınlık artmıştır, hastaların yaklaşık %36’sında bir veya birden fazla otoimmün hastalık gelişmektedir. Primer immün

yetmezlikler arasında otoimmün hastalıklar ile en yakından bağlantılı olan durum selektif IgA eksikliğidir. Çölyak hastalığı, JİA, RA, İTP, OİHA, Graves hastalığı, İBH, Sjögren Sendromu, SLE, vitiligo ve tip 1 DM selektif IgA eksikliği ile birlikte olabilecek otoimmün hastalıklardır.

Hiper IgM Sendromu: CD40-CD40 ligand yolağında ve antikorlar arası izotip değişiminde görev alan proteinlerde görülen mutasyonlar ile ortaya çıkan, normal veya yüksek serum IgM seviyeleri yanı sıra IgG ve IgA seviyelerinde düşüklük ve hafıza B hücresi gelişimi bozukluğu ile karakterizedir. Farklı mutasyonlardan köken alan alt tipleri vardır (Tablo 3).¹³ Genetik defektlerin yanı sıra konjenital rubella sendromu, fenitoin kullanımı, T hücreli lösemiler, lenfomalar ile beraber de görülebilmektedir.

CD40L eksikliği ile görülen formlarında, infantlarda kapsüllü bakterilerin neden olduğu sinopulmoner enfeksiyonların sıklığında artış görülmektedir. Yaşamın ilk aylarında fırsatçı enfeksiyonlarda, özellikle de *P. jirovecii* sıklığında artış vardır. AID (%25), NEMO (%23) ve CD40L defektleri (%20) sonucu gelişen hiper IgM sendromlarında otoimmün olaylarda artış vardır.¹⁴ Bu hastalarda OİHA, İBH ve poliartritler gelişmektedir. Otoimmünite gözlenen hastalarda, konağın self antijenlerine karşı gelişen anti-platelet, anti-smooth muscle, antikardiyolipin, anti-Ro, anti-RNP, ANA gibi otoantikorlar saptanmaktadır.

4- İmmün Disregülasyon Hastalıkları

İmmün yetmezliklerin bu alt tipi otoimmün hastalıklar ile sonuçlanan self tolerans bozuklukları ile karakterizedir. Yedi farklı alt tipi olan bu immün yetmezlik grubundaki hastalıkların her birinin farklı klinik ve fenotipik özellikleri vardır. Bu grubun ortak özellikleri arasında; erken başlangıçlı otoimmünite, çoklu organın etkilendiği otoimmün hastalıklar, ailede otoimmünite öyküsü, lenfoproliferasyon ve enfeksiyonlara yatkınlık sayılabilir. Omen

Sendromu, APECED, IPEX ve ailesel hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) bu grup içerisinde yer alır. APECED ve IPEX hastalarında otoimmünite %100 oranında görülmesiyle diğer immün yetmezliklerden ayrılır.

İmmün Disregülasyon, Poliendokrinopati, Enteropati, X'e bağlı (IPEX): Genellikle çocukluk çağında, poliendokrinopati ve inflamatuvar barsak hastalığı bulguları ile prezente olur, erişkin yaş grubuna ulaşmadan immün yetmezlik tanısı konulur. Temel patoloji, regülatuar T hücresi bozukluklarıdır. Regülatuar T hücrelerinin fonksiyonlarını düzenleyen FoxP3'ün genlerinde defektler vardır. T ve B lenfosit sayıları normal olmasına rağmen Treg fonksiyonları bozuk olduğu için otoimmün hastalıklar gelişmektedir. İBH, otoimmün deri lezyonları, Tip 1 DM ve OİHA görülmektedir.

APECED: AIRE gen mutasyonu sonucunda T hücrelerine santral toleransın bozulması sonrasında gelişen çoklu otoimmün patolojiler ile beraber görülen bir immün yetmezliktir. Hastalıkta klasik triad bulguları; 5 yaşına kadar gelişen mukokutanöz kandidiazis, 10 yaşına kadar gelişen otoimmün hipoparatiroidi ve 15 yaşına kadar gelişen adrenokortikal yetmezliktir.

Omen Sendromu: RAG1 ve RAG2 mutasyonları ile T ve B hücrelerinin reseptörlerinde oluşan

değişiklik sonucunda T ve B hücrelerinin sayılarının azalması ile ortaya çıkmaktadır. Hastalar yaşamın ilk haftalarında görülen deskuamasyonun eşlik ettiği eritrodermi, gastrointestinal bulgular, splenomegali, lenfadenomegali ve enfeksiyonlar ile prezente olur.¹⁵ Bu hasta grubunda otoimmünite özellikle epitel ve gastrointestinal kanala yöneliktir. Hastalarda dermatit, alopesi, hepatit ve diyare görülmektedir.

Ailesel Hemofagositik Lenfhistiyositoz Sendromu: Hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) immün sistemin aktive olması sonucunda şiddetli doku hasarı ile gelişen agresif ve hayatı tehdit edici bir sendromdur. Ailesel geçişli veya sporadik olarak görülebilmektedir. Enfeksiyonlar her iki durumda da tetikleyici olay olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Romatolojik hastalıklar tarafından tetiklenen HLH olguları "Makrofaj Aktivasyon Sendromu" (MAS) olarak adlandırılmaktadır. Tetikleyici olaylar sonrasında makrofaj aktivasyonu gerçekleşir ve yüksek miktarda sitokin salgılanır. NK hücrelerinin aktive olan makrofajları ortadan kaldırmada başarısız olması, aşırı CD8 T hücresi sayısı ve yüksek düzeyde interferon gama seviyeleri kısır döngü şeklinde sitokinler ve makrofajların aktivasyonu ile sonuçlanır.¹⁶ HLH'nin bir diğer mekanizması da TLR aktivasyonudur. TLR'ler NK hücre yüzeyinde

Tablo 3. Hiper IgM Sendromu alt tipleri

Hiper IgM sendromu	Defektif gen	Genetik geçiş	Sıklığı	Otoimmün bulgular
Tip 1	CD40L	X'e bağlı	%70	+
Tip 2	AID	OR veya OD	<%1	++
Tip 3	CD40	OR	%10	+
Tip 5	UNG	OR	%5	-
Tip 6	NEMO	X'e bağlı	%1-2	++

CD40L; CD40 ligand, HIGM-ED; hyper-IgM with ectodermal dysplasia, AID; activation-induced cytidine deaminase gene, UNG; uracil DNA glycosylase gene, NEMO; NF-κB essential modulator, OR; otozomal resesif, OD; otozomal dominant

bulunan antijene spesifik olmayan reseptörlerdir ve bakteri, virüs ve mantarların çeşitli komponentleri ile aktive olurlar. Yapılan bir çalışmada sağlıklı farelerde tekrarlayıcı TLR9 uyarısı sonrasında MAS benzeri klinik bulgular oluştuğu saptanmıştır.¹⁷

HLH genellikle akut veya subakut başlangıçlı birçok organın etkilendiği enfeksiyon belirtileri ile kendini gösterir. Başlıca bulguları ateş yüksekliği, splenomegali, bisitopeni, hipertrigliseridemi veya hipofibrinojenemi, hemofagositoz, hiperferritinemi, NK aktivitesinin düşük olması veya olmaması ile CD25 düzeylerinin artmasıdır. Laboratuvar bulgusu olarak hastalarda bisitopeni (anemi ve trombositopeni ağırlıklı), karaciğer fonksiyon testlerinde artış olması, hiperkoagülabilite (özellikle D-dimer yüksekliği) ve hiperferritinemidir.

Birçok immün yetmezlik sendromunda HLH insidansında artış görülmektedir. Bu sendromlar arasında; Griscelli Sendromu, Chediak-Higashi Sendromu, X'e bağlı lenfoproliferatif hastalık, XMEN hastalığı, CD27 eksikliği, Hermansky-Pudlak Sendromu, lizinürik protein intoleransı ve kronik granülomatöz hastalıklar bulunmaktadır. Bu immün yetmezlik sendromlarında CD8 T hücreleri ve NK hücrelerinin etkilenmesi ile HLH tetiklenir. X'e bağlı lenfoproliferatif sendromun da içinde olduğu bir grupta EBV'ye karşı yanıt verilememesi nedeniyle fulminan mononükleozis, lenfoma ve diğer lenfoproliferatif sendromlar ile karşılaşılmaktadır.

CTLA-4 Eksikliği: CTLA-4 (sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein-4) immün kontrol noktalarında görevli olan ve T lenfosit aktivasyonunu engelleyen bir reseptör proteindir. CTLA-4 eksikliği çeşitli otoimmün patolojilerde rastlanan nadir görülen bir hastalıktır. Hastalarda

yineleyen solunum yolu enfeksiyonları oluşur. CTLA-4 eksikliğinde otoimmün sitopeniler, adenomegaliler, İBH, Tip 1 diabetes mellitus ve otoimmün tiroid hastalıkları gelişmektedir. Dokularda yoğun lenfosit infiltrasyon oluşturan inflamatuvar lezyonlar gelişmektedir.

5- Fagositer Sistemin Konjenital Defektleri

Nötrofiller gibi fagositer sistem hücreleri konağın bakteri ve mantar gibi zararlı mikroorganizmalara karşı korunmasında ilk basamakta görev almaktadır. Fagositer sistem hücrelerinin sayılarında ve/veya fonksiyonlarında bozukluk olması ile giden immün yetmezlikler bu gruba girmektedir. Dört alt grubu olan bu immün yetmezlik grubunda görülen ortak özellikler arasında bakteri ve mantarlar ile gelişen selülit, pnömoni ve lenfadenit vardır. Fagositer hücrelerin sayılarında ve inflamasyon alanına göçünde azalma ile fagositoz fonksiyonlarında bozulma görülmektedir. Konjenital nötropeni ve Shwachman-Diamond Sendromu fagositer sistemin konjenital defektleri arasında yer alır.

Kronik Granülomaöz Hastalık: Kronik granülomatöz hastalık, NADPH oksidaz eksikliğine bağlı olarak gelişen ve nadir görülen fagositer bir bozukluktur. X'e bağlı veya OR olarak kalıtılabilir. NADPH oksidaz eksikliğinde fagosite edilen patojenler üzerinde bakterisidal aktiviteyi sağlayan reaktif oksijen ürünlerinin üretiminde problem vardır. Katalaz-pozitif ajanlar ve mantarlar ile tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar görülür. Özellikle gastrointestinal ve genitoüriner sistemi etkileyen granülom oluşumları sıktır. Reaktif oksijen ürünleri için de gerekli olduğundan bu hastalarda otoimmüniteye yatkınlık artmıştır ve hastaların %5'inde saptanır. En sık görülen otoimmün tablolar SLE, İBH, JİA, otoimmün trombositopeni, trombositopenik purpura, RA, tip 1 diyabet ve antifosfolipid antikor sendromudur.

6- Doğal - Edinilmiş Bağışıklık Sistemi Defektleri

Doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemi elemanlarının yapılarında ve fonksiyonlarında olan defektler bu gruba girmektedir. HSV, CMV, EBV gibi viral enfeksiyonlardan ve tümör hücrelerinden korunmada görevli olan NK hücre defektlerinde yineleyen herpetik enfeksiyonlar ve maligniteler karşımıza çıkmaktadır. TLR'ler çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde yer alan bakteri ve virüslerin çeşitli komponentlerinin tanınması ile doğal bağışıklık yanıtının tetiklenmesinde görev alan reseptörlerdir. Bu tetiklenme ile ateş yanıtı ve inflamasyonda görevli olan TNF- α , IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin salımı gerçekleşir. TLR mutasyonlarının olduğu immün yetmezliklerde ateş yanıtının olmadığı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP'nin ılımlı yükseldiği invaziv bakteriyel enfeksiyonlar görülmektedir.¹⁸

STAT Eksikliği: STAT proteinleri bir grup transkripsiyon faktörü olup 7 üyesi vardır. Bunlardan özellikle STAT1, STAT3 ve STAT5B otoimmünite gelişiminde önemli rol oynar. STAT1 mutasyonunda IFN-gama sinyalizasyonunda artış ve IL-17 sekresyonunda bozulma olur. Özellikle mantar, virüs ve mikobakteri enfeksiyonlarına yatkınlık vardır. Bu hastalarda en sık otoimmün tiroidit

olmak üzere OİHA, İTP ve çölyak hastalığı tabloya eşlik edebilir. STAT5B mutasyonlarında Treg hücre popülasyonundaki değişimlere bağlı olarak büyüme gelişme geriliği, interstisyel akciğer hastalığı, ağır varisella zoster enfeksiyonu, alerjiler ve JİA, İTP ve otoimmün tiroid hastalıkları görülür.

7- Otoinflamatuvar Bozukluklar

Otoinflamatuvar bozukluklar, doğal bağışıklık sistemi hücrelerinin fonksiyonlarında görevli proteinleri kodlayan genlerdeki çeşitli mutasyonlar sonucu gelişen, doğal bağışıklık sisteminin normalin üzerinde aktifleşmesi ve proinflamatuvar sitokinlerin kontrolsüz salınması ile karakterize, ataklar şeklinde seyreden inflamatuvar hastalıklardır.¹⁹ Ülkemizde en sık görülen otoinflamatuvar hastalık, Ailesel Akdeniz Ateşidir (FMF). Bu grubun diğer bozuklukları TNF reseptörü ile ilişkili otoinflamatuvar sendrom (TRAPS), hiper IgD sendromu (HIDS), kriyopürin ilişkili periyodik sendromlar ve PAPA (piyojenik artrit, pyoderma gangrenozum ve akne) sendromudur (PAPA).

Otoinflamatuvar bozukluklar, spontan gerileyen yineleyici inflamasyon atakları ile karakterizedir ve gelişim mekanizmalarına üç kategoride incelenir (Tablo 4):

Tablo 4. Otoinflamatuvar Hastalıklar²⁰

TİP 1 İNTERFERONAPATİLER	İNFLAMAZOMOPATİLER	İNFLAMAZOMLA İLİŞKİSİZ DURUMLAR
STING ilişkili infant başlangıçlı vaskülopati (SAVI) ADA2 eksikliği TREX eksikliği ADAR1 eksikliği DNAaz kinaz eksikliği Aicardi-Goutieres sendromu Spondiloenkondrodisplazi (SPENCD)	FMF Hiper Ig D Muckle Well Sendromu NOMID CINCA PLAID NLRP1 eksikliği	TRAPS PAPA sendromu Blau sendromu ADAM17 eksikliği Majeed Sendromu DIRA sendromu DITRA CAMPS CANDLE COPA sendromu A20 eksikliği

a. Tip 1 İnterferonopatiler: Bu grupta temel patofizyolojik mekanizma interferonların kontrolsüz salınmasıdır. Tip 1 interferonlar (IFN), virüslere karşı savunmanın temelini oluşturan IFN- α ve IFN- β 'dir. Tip 1 interferonların temel özelliği antiviral ve antiproliferatif aktiviteleridir. Aynı zamanda hipotalamusta prostoglandin üretimini uyarak ateşi indüklerler. İnterferonopatiler monogenik mutasyonlar ile gelişen IFN ilişkili immün sistem bozukluklarının tetiklendiği bir grup hastalığı tanımlamaktadır. Bugüne kadar farklı mekanizmalar ile gelişen yirmi farklı interferonpati alt tipi tanımlanmış olup her geçen gün yeni üyeler eklenmektedir. Genellikle, yaşamın ilk birkaç yılı içinde atipik başlangıçlı ve şiddetli romatolojik bulgular ile ortaya çıkarlar. Ciltte kızarıklıklar, livedo retikularis, interstisyel akciğer hastalıkları ve pannikülit sık görülen bulgular arasındadır.

Tip 1 interferonopatiler 4 farklı yolla hastalık geliştirir:

- STING, vb. genlerde gelişen fonksiyon arttırıcı mutasyonlar ile otonom aktivasyon gelişmesi (IFN salınımının tetiklenmesi)
- DNA'yı parçalayan ekzonükleaz olan TREX1'i içeren mutasyonlar ve benzerleri ile endojen nükleotidlerin parçalanmaması veya sensör proteinlerini tetikleyen DNA ve RNA'nın birikmesi
- CANDLE ve PSMB8 gibi proteozomların hasarlı proteinleri temizlemesini etkileyen ve hücrel strese neden olan mutasyonlar
- Ubiquitine spesifik peptidaz 18 (USP18) mutasyonu gibi INF sinyalinin negatif regülasyon kaybına yol açan mutasyonlar

Ateş yüksekliği ile seyreden inatçı sistemik inflamasyon bulguları olan, akral bölgelerde (parmak uçları, kulaklar, burun ve çene) özellikle soğukla tetiklenen kutanöz küçük damar vaskülit gelişen, bazal ganglionlarda kalsifikasyon ve bu kalsifikasyonlar ile ilişkili

nöbetler ve nöropsikiyatrik bozukluklar bulunan, akciğer, kolon ve/veya cildi etkileyen tekrarlayıcı açıklanamayan inflamasyon ile giden hastalarda interferonopatiler akılda tutulmalıdır. STING-associated vasculopati (SAVI) ve ADA2 eksikliklerinde vaskülitler ve sistemik inflamatuvar lezyonlar; DNASE1L3 mutasyonlarında erken yaş başlangıçlı SLE, hipokomplementemi ve ürtikerial lezyonlar gelişmektedir.

b. İnflamazomopatiler; Bu grubun karakteristik özellikleri TNF ve IL-1- β gibi sitokinlerin salınmasıdır. Hastalar yineleyen ateş, karın ağrısı, artralji ve artrit ile karakterizedir. En iyi bilinen örneği ise ülkemizde de prevalansı yüksek olan FMF'dir.

c. İnflamazomla ilişkisiz durumlar; Bu grubun içerisinde yer alan hastalıklar cilt, kemik ve eklemleri etkileyen enfeksiyöz olmayan inflamasyon ile seyretmektedir. PAPA sendromu ve TRAPS gibi otoinflamatuvar bozukluklar bu grup altında incelenmektedir.

8- Kompleman Defektleri

Kompleman sistemi doğal immün sistemin önemli bir bileşenidir. Konağın patojenlerden korunmasında görev almasının yanında apoptotik hücrelerin debrislerinin temizlenmesinde de rol oynar. Kompleman defektlerinde otoimmün olaylarda artışın temel nedeninin immün komplekslerin temizlenmesinde gecikme olduğu düşünülmektedir. Kompleman yollarındaki erken kompleman komponentlerinin (C1q, C1r, C1s, C2, C4, C3) defektleri SLE ve kapsüllü bakteri enfeksiyonları ile seyrederken, geç dönem kompleman komponentlerinin (C5, C6, C7, C8, C9) defektleri yineleyen *Neisseria meningitis* enfeksiyonlarına neden olmaktadır.²¹ C1q eksikliği olan hastaların yaklaşık %93'ünde, C1r, C1s, C2 ve C4 eksikliği olan hastaların ise daha az bir kısmında SLE gelişir. C4 düzeyi düşük olan SLE'li hastalarda C4 düşüklüğünün tüketime mi yoksa kalıtsal bir kompleman eksikliğine mi

bağlı olduğunu anlamak oldukça güçtür. Birden fazla kompleman proteininde düşüklük olması ve kompleman düzeylerinde dalgalı seyir izlenmesi daha çok tüketim lehine yorumlanmalıdır. C4 eksikliğinde, SLE erken yaşta prezente olur ve ağır seyretme eğilimindedir. Özellikle ailesel SLE tanılı hastalarda total hemolitik kompleman aktivitesini yansıtan CH50 ölçümü yapılması uygun olabilir. C4a veya C4b proteinlerinde eksiklik ise skleroderma ve Henoch-Schönlein Purpurası gibi durumlara eşlik edebilir. C2 eksikliği saptanan hastaların %20-60'ında SLE benzeri hastalık gelişir. Diskoid lupus eritematoz, polimiyozit ve vaskülit ise daha nadiren de olsa eşlik edebilir.

SLE diğer romatolojik hastalıklardan farklı olarak immün yetmezlik ile ayrı bir ilişki içindedir. Ailesel monogenik SLE vakalarında immün yetmezlik çok daha fazla bir oranda karşımıza çıkmaktadır. Monogenik SLE formlarına neden olan patolojilerin temelinde konjenital kompleman eksiklikleridir ve tip 1 interferonopatiler yer alır (Tablo 5).

Alternatif yolda görev alan properdin ve faktör D eksikliklerinde de yineleyen menenjit görülmektedir. Kompleman regülatuar proteinleri

olan faktör H ve faktör I eksikliklerinde de *N. meningitis* duyarlılığı yanı sıra yineleyici atipik hemolitik üremik sendrom görülmektedir.

9- Kemik İliği Yetmezliği Sendromları

Bu grupta bulunan immün yetmezlikler bir veya daha fazla seride sitopeniler ile seyretmektedir. Genellikle makrositer anemi ile kendilerini göstermesinin yanı sıra iskelet, tırnak, saç ve cilt anormallikleri de eşlik etmektedir. Bu sendromlar arasında Fanconi anemisi ve diskeratozis konjenita bulunmaktadır.

10- Primer İmmün Yetmezlik Fenokopileri

Fenokopiler, primer immün yetmezlikleri taklit eden, somatik mutasyonlar ve otoantikorlar ile seyreden hastalık gruplarını tanımlamaktadır. Bu grubun içerisinde otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS), IL-17 veya IL-2'ye karşı antikorlar ile gelişen mukokutanöz kandidiazis, IL-6'ya karşı antikorlar ile gelişen mikobakteriyel enfeksiyonlar ve C1 inhibitörüne karşı gelişen antikorlar ile yineleyen anjiyodem tabloları sayılabilir.

Tablo 5. Monogenik SLE alt tipleri ve klinik bulguları

GEN	PROTEİN FONKSİYONU	GENETİK GEÇİŞ	KLİNİK BULGULAR
TREX1	3'-5' ekzonükleaz	OD	SLE
C1q	Klasik kompleman sisteminde patern tanıma molekülü	OR	SLE, membranöz glomerülonefrit, artrit, bakteriyel enfeksiyon
C1r	Klasik kompleman sistemindeki C1 kompleks komponenti	OR	SLE, RA benzeri artrit, sinopulmoner enfeksiyon
C1s		OR	SLE, Hashimoto tiroidit, otoimmün hepatit
C2	Klasik kompleman yolu üyesi	OR	SLE (az bir hasta popülasyonunda), artrit, malar raş, diskoid raş
C3	Her üç yolağın ortak komponenti	OR	SLE (az bir hasta popülasyonunda), solunum yolu enfeksiyonu
C4	Klasik kompleman yolu üyesi	OR	SLE, Tip 1 diyabet, glomerülonefrit

TREX; Three Prime Repair Exonuclease, OR; otozomal resesif, OD; otozomal dominant, SLE; sistemik lupus eritematoz, RA; romatoid artrit

Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom

(ALPS): ALPS nadir görülen bir klinik antite olup OD kalıtım gösterir. Bu hastalarda en sık klinik prezentasyon şekli lenfoproliferasyon olup lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanabilir. İkinci en sık prezentasyon şekli ise otoimmünitedir ve erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülür. Hastaların %70'inde FAS, geri kalanında FAS-ligand veya CASP10 mutasyonları saptanır. FAS/FAS-ligand etkileşimi proteoliz, DNA yıkımı ve apoptozu uyararak hücre ölümüne neden olur. Bu mutasyonların varlığında lenfosit apoptozu defektif olacağından immün homeostaz bozulur ve self-reaktif lenfositler birikir. En sık saptanan otoimmün tablolar eritrosit, trombosit ve nötrofil serilerini etkileyen immün sitopeniler olmakla birlikte, SLE, RA ve JIA da görülebilir.

Edinilmiş anjiyödem: C1 inhibitörüne karşı gelişen otoantikorlar vardır. Serum T ve B lenfosit sayıları ile Ig düzeyleri normaldir. Hastalarda tekrarlayan anjiyödem atakları vardır.

Hipereozinofilik sendrom: STAT5b mutasyonları sonucu gelişir. Eozinofili, atopik dermatit, ürtiker ve diyare gibi bulgularla seyreder.

Sekonder İmmün Yetmezlikler

Dış faktörlere bağlı gelişen, primer immün yetmezliklere benzer şekilde immün yanıtın baskılandığı durumlardır. Primer immün yetmezliklerin aksine patogeneze genetik bozukluklar yoktur. Romatoloji pratiğinde en çok karşılaştığımız sekonder immün yetmezlik tipleri, glukokortikoidler ve immünosupresif ilaçlar gibi immün sistemi hedef alan ilaçların kullanımı ile ilişkili immün yetmezliklerdir. Ancak cerrahi müdahaleler, travma, beslenme bozuklukları ve HIV gibi immün sistem hücrelerini hedef alan infektif patolojiler de sekonder immün yetmezlik nedenleri arasındadır. Tablo 6'da immün sistemi etkileyen ve sekonder immün yetmezliklere neden olan durumlar özetlenmiştir.

Neonatal yaş grubunda ve ileri yaşlı bireylerde fizyolojik etkiler nedeni ile immün yetmezlikler görülmektedir. Neonatal dönemde bebekler enfeksiyonlara karşı çok açıktırlar. İntrauterin dönemde birçok antijene maruz kalınmasına karşın neonatal dönemdeki immün yetmezlik hali sekonder lenfoid organların yeterince gelişmemesi ile de açıklanabilmektedir. Marjinal zone B hücresi sayısında ve B hücrelerinin CD-21 ekspresyonunda azalma bir diğer faktör olabilir.²³ İleri yaştaki bireylerde malignite sıklığında artış, virüs ve bakteriyel enfeksiyon oranlarının genç erişkinlik dönemlerine göre daha yüksek olması bu yaş grubunda özellikle hücresel immün yanıtın azaldığını göstermektedir. Enfeksiyonlar ve malignitelerin yanı sıra gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonlarında azalma ve mitojenlere karşı azalmış lenfosit proliferasyonu timusun naif T hücresi üretim kapasitesinde azalma ve yeni gelişen antijenlere verilen yanıtın baskılanmasının bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır.

T hücrelerinde meydana gelen bu değişimler B hücrelerinin de çeşitliliğinin azalmasına neden olmaktadır. İleri yaştaki bireylerde aşı yanıtlarının yetersiz olması B hücresi yanıtının azalmasının bir sonucudur. İleri yaşlarda kemik iliği rezervleri ve hematopoetik büyüme faktörlerinin azalması ile yaşlılarda makrofaj ve nötrofillerin üretiminin ve fonksiyonlarında azalma olur.

Dünya genelinde immün yetmezliklerin en yaygın nedeni protein-enerji malnütrisyonudur.²⁴ Az gelişmiş ülkelerde görülen protein-enerji malnütrisyonu ve mikrobese eksiklikleri bağışıklık yanıtında güçlü bir supresyon yaratmaktadır. Besin ulaşımının kısıtlı olmasının yanı sıra kronik hastalıklar nedeniyle gelişen kaşeksi de immün sistem üstünde baskılayıcı etkiler oluşturmaktadır. Malnütrisyon nedeniyle gelişen hipoproteinemi T hücrelerinin üretimi ve işlevini bozmaktadır. Protein eksikliğinin yanı sıra çinko, askorbik asit gibi besinlerin eksikliği

Tablo 6. Sekonder immün yetmezlikler ve immün sisteme etkileri²²

SEKONDER İMMÜN YETMEZLİK NEDENLERİ	İMMÜN FONKSİYONLARA ETKİLERİ
Yenidoğan	• İmmatür lenfoid organlar • Bağışıklık hafızasında azalma • Prematürelde maternal IgG düzeyinin düşüklüğü • Nötrofil fonksiyonlarında azalma • NK hücre aktivitesinde azalma
İleri Yaş	• Antijen spesifik bağışıklıkta azalma • T hücrelerinde oligoklonite • B hücre repertuarında kısıtlılık
Malnütrisyon	• Hücrel immün yanıtın azalması • Mukozal bariyerlerin zayıflaması
Diabetes Mellitus	• Mitojen ile tetiklenen lenfoproliferyonda azalma • Fagositer sistem defektleri • Kemotaksiste azalma
Kronik Böbrek Yetmezliği	• Hücrel immün yanıtın azalması • Hafıza antikor yanıtında azalma • Kemotaksiste azalma
Kortikosteroid, Kalsinörin İnhibitörleri ve Sitotoksik Tedaviler	• Lenfopeni • Hücrel immün yanıtın azalması ve anerji • Proinflamatuvar sitokinlerde azalma • Fagositozda azalma • Kemotaksiste azalma • Nötropeni (sitotoksik ajanlar) • Mukozal bariyerlerin zayıflaması (sitotoksik ajanlar)
Cerrahi ve Travma	• Epitel ve mukozal bariyerleri tahrip edilmesi • Nonspesifik immün aktivasyon ilişkili T hücresi anerjisi
HIV Enfeksiyonu	• T hücresi sayısında azalma • Hücrel immün yanıtta azalma ve anerji • Antijen spesifik antikor yanıtında bozulma

mukozal bütünlüğün korunmasını engelleyerek patojenlerin vücuda girişini kolaylaştırır. D vitamini eksikliğinde makrofajların hücre içi patojenlere karşı yanıtı bozulur.²⁵

Metabolik hastalıklar, immün sistem hücrelerinin fonksiyonlarını bozarak immün yetmezliğe neden olmaktadır. Diyabetik hastalarda fagositoz ve makrofaj kemotaksisinin in vitro ortamda bozulması, T hücreleri yanıtlarında gecikme ve lenfosit proliferasyonunda azalma olur. Glukoz metabolizmasında bozulma, nöropati ve dolaşım problemleri nedeniyle diyabetik hastalarda cilt, solunum yolu bakteriyel enfeksiyonları ve sistemik viral enfeksiyonlarda artış vardır. Kronik böbrek hastalığında enfeksiyon sıklığı normal popülasyondan fazladır. Antikor hafızasında yavaşlama, in vitro koşullarda kusurlu fagosit kemotaksisinde ve mikrobisidal aktivitesinde azalma, üremik hasta gruplarında gelişen bağışıklık kusurlarına örnek olarak sayılabilir.²⁶

İmmün sistemin aşırı aktivasyonu ve anormal immün yanıtlar sonucu gelişen hastalıkların tedavisinde immün sistemin baskılanması tedavi hedefi haline gelir. İmmün sistemi baskılamak amacı ile en çok kullanılan ajanlar kortikosteroidler, immünosupresif ajanlar (Örn; kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat mofetil, leflunamid, metotreksat, azatiopürin), sitotoksik ilaçlar (Örn, siklofosfamid) ve biyolojik ajanlardır (Örn; anti-TNF, anti-IL-6, anti-IL-1). Bu ilaçların kullanımı altta yatan hastalığın aktivitesini baskılayarak sekonder immün yetmezliğin gelişmesine sebebiyet verir. En önemli yan etkileri arasında hücresel ve humoral bağışıklık yanıtlarını baskılayarak mantar ve virüs enfeksiyonlarına yatkınlık vardır.

Glukokortikoid kullanımı ile IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin üretiminde azalma, lökosit kemotaksisi, hücresel adhezyon, fagositoz ve lenfosit anerjisinde bozulma meydana

gelmektedir. IL-2 aracılı proliferatif yanıtların inhibisyonu ile lenfopeni meydana gelmektedir. Yüksek dozlarda, antikor yanıtı ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında geri dönüşümlü baskılanma meydana gelir. Kullanılan doz ve süreye bağımlı olarak gelişen immün supresif etkinin derecesine göre viral, bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarına yatkınlık oluşur.

Sitotoksik ajanlar temelde hücrelerin büyümesinin engellenmesini sağlar ve bu etkileri nedeniyle malign hastalıklarda kullanılır. Otoimmün patolojilerde de immün yanıtın baskılanmasında sıklıkla kullanılırlar. Temel etkileri DNA sentezinin etkilenmesi, hücresel döngünün durdurulması ve apoptozun tetiklenmesidir. T ve B lenfositlerin proliferasyonunu engelleyerek immün sistemin baskılanmasına neden olurlar. Bu gruptaki ajanların kullanımının temel sınırlayıcıları hematopetik hücrelerin etkilenmesi ile gelişen sitopeniler ve diğer hücre gruplarının etkilenmesi ile gastrointestinal mukoza ve cilt bütünlüğünde bozulma olmasıdır.

Kalsinörin, IL-2 aktivasyonu ve T hücre fonksiyonları için gerekli olan bir hücre içi moleküldür. Kalsinörin inhibitörleri immünofilin ailesine üye olan çeşitli proteinleri bağlar ve kalsinörin ile etkileşime girmelerini engeller. Kortikosteroidler ve sitotoksik ilaçlar ile kıyaslandığında nötrofil ve makrofaj fonksiyonları korunmuştur. Bu nedenle kalsinörin inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda daha dar bir enfeksiyon spektrumu karşımıza çıkmaktadır. En sık görülen enfeksiyonlar solunum yolu ve cildin viral enfeksiyonlarıdır. Lenfopeni ve cilt neoplazileri diğer karşılaşılan durumlardır.

Cerrahi ve travma ise epitelyal bariyerlerde bozulma ve hücre hasarı ile inflamatuvar yanıtın tetiklenmesine neden olur. Oluşan inflamasyon ile doku hasarının onarılması ve lokal mikrobisidal aktivite meydana gelmektedir. Hasarlanan

dokulardan vücuda giren mikroorganizmalar çeşitli proinflatuar mekanizmaları harekete geçirir. Aynı şekilde masif doku hasarı hücre ölümü nedeniyle salgılanan toksik yan ürünlerin varlığı ile proinflatuar mekanizmaların aktivasyonunu daha da arttırmaktadır.²⁷

Şiddetli travma sonrasında hastalarda görülen inflammatuar yanıt kademeli olarak gelişir; epitel bariyerlerin kaybı, vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenlik, hücresel aktivasyon ve endotelde artan adhezyon.

Sekonder immün yetmezliklere neden olan diğer önemli etkenlerden biri viral enfeksiyonlardır. Başta HIV olmak üzere birçok virüs immün sistem üzerinde çeşitli etkiler oluşturmaktadır. İlk olarak, 1990'lı yıllarda kızamık enfeksiyonunun akut döneminde gelişen tüberkülin deri testi anejisi, viral enfeksiyonların immün sistem üzerine etkisini ortaya çıkarmıştır. Kızamığın yanı sıra CMV ve influenza virüsü enfeksiyonları da geçici süreyle lenfopeninin yanı sıra T hücresi anejisine neden olur. HIV'in etkisini ise direkt olarak CD4+ T hücresi sayılarını azaltarak gösterir. HIV enfeksiyonunun ilk dönemlerinde viral enfeksiyonların çoğunda görülen hafif semptomlar varken ileri dönemlerinde edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) tablosu gelişir. Edinilmiş immün yetmezliklerin en çok bilinen ve en ağır formlarından biridir.

Kaynaklar

1. Tangye SG, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2020; 40:24-64
2. Speckmann C, et al. A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis. J Allergy Clin Immunol 2017; 139:1302.
3. Sullivan KE. The clinical, immunological, and molecular spectrum of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and DiGeorge syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004; 4:505-12.
4. Nutt SL, et al. The generation of antibody-secreting plasma cells. Nat Rev Immunol 2015; 15:160.
5. Chen XF, et al. Clinical characteristics and genetic profiles of 174 patients with X-linked agammaglobulinemia: Report from Shanghai, China (2000-2015). Medicine (Baltimore) 2016; 95:e4544
6. Arason GJ, et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: lessons from human diseases. Scand J Immunol. 2010 May;71(5):317-28.
7. Cunningham-Rundles C, et al. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999;92: 34e48.
8. Lopes-da-Silva S, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. J Clin Immunol. 2008; 28(Suppl 1):S46-S55.
9. Lopes-da-Silva S, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. J Clin Immunol. 2008; 28(Suppl 1): S46-S55.
10. Knight AK, et al. Inflammatory and autoimmune complications of common variable immune deficiency. Autoimmun Rev. 2006; 5(2):156-159.
11. Fasano MB, et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency. Report of 8 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 1996; 75:251-61.
12. Pordeus V, et al. Hypogammaglobulinemia 31 years after the diagnosis of systemic lupus erythematosus. Isr Med Assoc J 2004; 6:784.)
13. Jesus AA, et al. Autoimmunity in hyper-IgM syndrome. J Clin Immunol. 2008; 28(Suppl 1): S62-S66.

14. Coutinho A, et al. Primary immunodeficiencies unravel critical aspects of the pathophysiology of autoimmunity and of the genetics of autoimmune disease. *J Clin Immunol*. 2008; 28(Suppl 1): S4-S10.
15. Carneiro-Sampaio M, et al. Tolerance and autoimmunity: lessons at the bedside of primary immunodeficiencies. *Adv Immunol* 2007; 95:51-82
16. Risma K, Jordan MB. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: updates and evolving concepts. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24:9.
17. Behrens EM, et al. Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice. *J Clin Invest* 2011; 121:2264.
18. Picard C, et al. Infectious diseases in patients with IRAK-4, MyD88, NEMO, or I κ B α deficiency. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24:490.
19. Ozen S, et al. Clinical guide to autoinflammatory diseases: familial Mediterranean fever and next-of-kin. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10:135.
20. Volpi S, et al. Type I interferonopathies in pediatric rheumatology. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016 Jun 4;14(1):35.
21. Blazina Š, et al. Functional Complement Analysis Can Predict Genetic Testing Results and Long-Term Outcome in Patients With Complement Deficiencies. *Front Immunol* 2018; 9:500.
22. Chinen J, et al. 6. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Feb;121(2 Suppl):S388-92; quiz S417.
23. Siegrist CA, et al. B cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009;9:185-94
24. Roth DE, et al. Acute lower respiratory infections in childhood: opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions. *Bull World Health Organ* 2008; 86:356-64.
25. Adams JS, et al. Vitamin D in defense of the human immune response. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117:94-105.
26. Lim WH, et al. Uremia impairs monocyte and monocyte-derived dendritic cell function in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1138-48.
27. Lenz A, et al. Systemic inflammation after trauma. *Injury* 2007; 38:1336-45.

Doç. Dr. **Servet Yolbaş**

Rekürren Perikardit

Karışan Klinik Bulgular

- Göğüs ağrısı
- Ateş
- Dispne
- Halsizlik

Karışan Laboratuvar Bulguları

- Akut fazlarda yükseklik (CRP, eritrosit sedimentasyon hızı)

Tanısal İpuçları

- Ağrının nefes alırken artması ve pozisyonel özelliğinin olması (sırt üstü yatarken artıp öne eğilince azalması)
- 4-6 haftalık semptomsuz dönemlerden sonra şikayetlerin tekrarlaması

Vaka Sunumu 1

50 yaşında kadın hasta. Çocukluğundan beri eklem, göğüs ve karın ağrıları olan hasta özellikle adet dönemlerinde ağrılarının şiddetli olduğunu ve bu dönemlerde şikayetlerine ateşin de eşlik ettiğini ifade ediyor. Bu şikayetleri 4-5 gün sürüp geçiyormuş. 23 yaşında iken perikardiyal effüzyon saptanan hastanın tetkiklerinde akut fazları normal saptanmış ve hastaya nonsteroid antiinflatuar ilaç (NSAİİ) ve kolşisin başlanmıştır. Fakat hasta ishal yaptığı için ilaçlarını kesmiş. Yaklaşık 19 yıl ilaç kullanmayan hastanın ara ara karın ağrısı ve göğüs-sırt ağrısı devam etmiş. 2010 yılında nefes darlığı gelişmesi üzerine çekilen akciğer grafisinde çadır kalbi saptanıp kardiyojiye yönlendirilmiş. Drenaj ve perikardiyal biyopsi yapılan hastanın aside rezistan bakteri (ARB) testi ve tüberküloz (tbc) kültürü negatif saptanmış. Alınan diğer kültürlerinde üreme saptandığı belirtilip hastaya antibiyotik verilmiş. O dönemde araya gebelik girdiği için takip ve tedavilerine ara veren hastanın 2 yıl sonrasında tekrar perikardiyal effüzyonu saptanmış ve yatırılarak tekrar tetkikleri yapılmış. Tetkikleri ve akut fazları normal olan hastadan serum amiloid A istenmiş ve sonucu 71,1 mg/L (normal <6,8 mg/L) saptanmış. Hastaya Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) tanısı ile kolşisin başlanmıştır. Ama kolşisine rağmen atakları geçmeyince opakalsin 2x1 mg'a geçilmiş. Bu tedavi altında tekrar kardiyak tamponat gelişen hastaya izovit profilaksisi altında (PPD=16 mm) anakinra tedavisi başlanmıştır. Bu tedavinin 3. ayında göğüs ağrısı ile polikliniğimize başvuran hastanın tetkikleri tekrarlanmış ve bir patoloji saptanmamış, otoantikorları negatif bulunmuş. Hastadan MEFV ve tümör nekroz faktörü reseptörü

ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS) için genetik testler istenmiş ve fakat mutasyon saptanmamış. Bu tedavi altında da perikardiyal effüzyonu devam eden hastanın bu esnada kızına da AAA tanısı ile tedavi başlandığı öğrenilmiş. Anakinra altında perikardiyal effüzyonun belirgin hale gelmesi üzerine hastaya kanakinumab 150 mg/8 hafta başlanmış ve takiplerde 150 mg/4 haftaya çıkılmış. Tedavinin 8. ayında nefes darlığı ve göğüs ağrısı gelişen hasta kardiyoji tarafından tekrar kardiyak tamponat tanısı ile yatırılarak tedavi edilmiş. Kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayınca hastaya perikardiyal pencere açılmış. Sonrasında kanakinumab tedavisi 300 mg/4 haftaya çıkılan hastanın bu tedavi altında yaklaşık 2,5 yıldır hiçbir şikayeti olmamış.

Vaka Sunumu 2

30 yaşında erkek hasta, Mart 2019 tarihinde ateş (38°C), göğüs ağrısı, nefes darlığı ve kuru öksürük şikayetleri ile başvurmuş. Atipik pnömoni tanısıyla antibiyotik başlanan hastanın çekilen akciğer grafisinde tamponat saptanınca koroner yoğun bakıma alınıp tetkik edilmiş. Bu esnada perikardiyosentez yapılan hastanın tetkiklerinde C reaktif protein (CRP: 163 mg/L) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH: 61 mm/saat) yüksekliği dışında patoloji saptanmamış. Bakılan otoantikorları ve enfeksiyona ait belirteçleri negatif bulunmuş. Eş zamanlı plevral effüzyonu da olan hastaya NSAİİ, kolşisin ve antibiyotik başlanmıştır. Kültürlerinde üreme olmayan ve standart tedavi altında perikardiyal effüzyonu gerilemeyen hastaya kortikosteroid (KS) başlanmıştır. KS tedavisi sonrası şikayetleri düzelen hastanın sonraki 6 ay içerisinde 2 kez daha perikardiyal effüzyon atakları olmuş. Otoinflatuar

hastalık ön tanısı ile istenen genetik panelinde NRLP3 Glu705Iys ve E148Q heterozigot mutasyonu saptanmış. Romatolojik sorgulamasında ve soygeçmişinde bir özellik olmayan hastaya otoinflamatuvar hastalık tanısı ile kolşisin başlanmıştır. Takiplerinde karaciğer enzimlerinde yükseklik olması üzerine kolşisin dozu azaltılarak anakinra 100 mg/güne geçilen hastanın bu tedavi altında 2 yıldır perikardiyal effüzyonu tekrarlamamıştır.

Giriş

Perikardit, perikardiyal tabakaların aktif inflamasyonu sonucu gelişir ve perikardiyal hastalıkların en sık karşılaşılan formudur. Perikardiyal effüzyon ile de ilişkili olabilen perikardit izole olabileceği gibi başka sistemik bir hastalığın kardiyak tutulumu nedeniyle de oluşabilir. Rekürren perikardit (RP) akut perikarditin bir komplikasyondur ve ilk akut perikardit atağı iyileştikten en az 4-6 hafta sonra bulguların tekrarlaması şeklinde tanımlanmaktadır. Perikardit bulgularının 4-6 haftadan az sürmesi durumunda akut perikarditten bahsedilirken 3 aydan uzun sürmesi kronik perikardit olarak kabul edilmektedir.¹⁻³

Akut perikarditin yıllık insidansı kuzey İtalya'da 2,7/100.000 olarak bildirilmiştir.^{3,4} Akut perikarditin en sık komplikasyonu rekürrenstir ve hastaların yaklaşık %15-30'unda RP bildirilmiştir. Bu oran daha önce rekürrensi olanlarda, perikardit için kortikosteroid (KS) alanlarda, tedavide kolşisin kullanılmayanlarda ve idiyopatik olmayan perikarditlerde (bakteriyel, neoplazi...) %50'lerin üzerine kadar çıkmaktadır.^{1,2,5,6}

Etiyoloji

Geleneksel tanısal yaklaşımlarla hem akut perikardit hem de RP'li hastaların çoğunda etiyolojide bir neden saptanamaz. Her ne kadar hastaların %55-85'i idiyopatik olarak tanımlansa da idiyopatik RP düşünülen hastalara standart tanısal testlere ek olarak perikardiyal sıvı ve/veya dokuda ek viral tetkikler yapıldığında, %20'sinde viral etkenler saptandığı bildirilmiştir. Enfeksiyöz ve non enfeksiyöz nedenlerle de perikardit ortaya çıkabilmektedir. En sık neden özellikle gelişmekte olan ülkelerde tbc (%4-70) iken gelişmiş ülkelerde viral etkenler ön plana çıkmaktadır.^{1-3,6,7} Bunun yanında etiyolojide %2-21 oranında otoimmün veya postkardiyak yaralanma sendromu, %3'ün üzerinde de pürulan perikardit bildirilmiştir.^{1,3,6} (Tablo 1). Romatolojik hastalıklarda en sık görülen perikardiyal tutulum perikardiyal effüzyona eşlik eden akut veya rekürrent perikardittir. Romatolojik hastalarda %7,3 oranında akut perikardit bildirilmekle birlikte, hastaların bir kısmında sessiz perikardiyal effüzyon şeklinde tutulumlar olabileceği de unutulmamalıdır Akut perikarditli hastalara bakıldığında ise %2-7'sinde, RP'lilerin ise %10'undan fazlasında romatolojik nedenler bildirilmiştir.⁸ Romatolojik hastalıklarda perikardit otoimmün veya otoinflamatuvar kaynaklı olabilmektedir. En sık otoimmün kaynaklı perikardit nedenleri sistemik lupus eritematoz (SLE), romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu, skleroderma, miyozitler ve vaskülitlerdir. Otoinflamatuvar kaynaklı nedenler olarak ise en sık AAA, TRAPS ve erişkin Still hastalığı perikardit nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo 2).^{2,8}

Tablo 1. Perikardit nedenleri^{2,3,6,9}

Enfeksiyöz Nedenler	
Viral	Enterovirüsler (coxsaki, ekovirüs), Herpesvirüsler (EBV, CMV, HHV-6), adenovirüsler, parvovirüs B19
Bakteriyel	Mycobacterium tuberculosis (en sık), Coxiella burnetti, Borrelia burgdorferi, nadiren pnömokok, meningokok, gonokok, streptokok, stafilokok, hemofilus, klamidy, leijonella, leptospira, listeria
Mantarlar (çok nadir)	Histoplasma, aspergillus, blastomyces, candida
Parazit (çok nadir)	Ekinokok, toksoplazma
Nonenfeksiyöz Nedenler	
Otoimmün hastalıklar	Sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu, romatoid artrit, skleroderma, sarkoidoz, vaskülitler, ailevi Akdeniz ateşi, inflamatuvar barsak hastalığı, erişkin Still hastalığı
Neoplaziler	Primer tm (nadir, özellikle perikardiyal mezotelyoma) Sekonder metastazlar (sık) özellikle AC, meme kanseri, lenfoma ve lösemiler
Metabolik nedenler	Üremi, miksödem, anoreksia nervosa
Travma	Nadir
İatrojenik	Penetran yaralanma, özofagus perforasyonu Radyasyona bağlı (geç) Dressler sendromu (postperikardiyektomi sendromu)
İlaçlara bağlı	Lupus-like sendrom (prokainamid, hidralazin, metildopa, izoniazid, fenitoin), kemoterapötikler (doksorubisin, daunorubisin, sitozin-arabinosid, siklofosamid, 5-fluorourasil), penisiline bağlı hiperreaktivite perikarditi, amiodaron, metiserjit, mesalazin, klozapin, praktolol, fenilbutazon, tiazidler, streptomisin, thiourasil, streptokinaz, siklosporin, bromokriptin, GM-CSF, TNF blokerleri, aminosalisilik asit
Diğer nedenler (nadir)	Amiloidoz, aort diseksiyonu, pulmoner arterial hipertansiyon, kronik kalp yetersizliği

Tablo 2. Romatolojik hastalıklarda rekürren perikardit (RP) sıklığı⁹

Romatolojik Hastalık	RP Sıklığı
E Still hastalığı	%3-37
Morbus Behçet	<%5
Sistemik lupus eritematoz	Yaklaşık %25 semptomatik >%50 asemptomatik
Skleroderma	Perikardit %1,9-9 Perikardiyal effüzyon %15-72
Eozinofilik granülomatöz polianjiit	Perikardiyal effüzyon yaklaşık %6-7
Granülomatöz polianjiit	Yaklaşık %5
Mikroskopik polianjiit	%6
Poliarteritis nodoza	Yaklaşık %5-6
Kawasaki	%3-16
Sarkoidoz (kardiyak)	<%5
Ailevi Akdeniz Ateşi	%2-30
Tümör nekroz faktörü reseptörü ile ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)	%7

Patogenez

İdiyopatik RP'nin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bir kısmına enfeksiyonların neden olabileceği, bunların da genellikle viral nedenli olduğu düşünülmektedir. Bu duruma kronik enfeksiyonların yol açabileceği, reenfeksiyon veya eklenen yeni bir enfeksiyon etkeninin olaydan sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Bunun yanında otoimmün ve otoinflamatuvar süreçlerin RP'nin patogenezinde önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır.^{3,9,10} Klinik özelliklerine göre üç farklı fenotip tariflenmiştir:¹⁰

Otoimmün fenotip: Subakut başlangıçlı bu fenotipte hastalarda hafif CRP yüksekliği ve otoantikör [antinükleer antikör (ANA), antikalp antikörü (AHA), anti-intercalated disk antikörleri (AIDA)] pozitifliği sık olup sistemik otoimmün hastalıkların özelliklerini (artralji, kuru göz, Raynaud fenomeni..) taşırlar.

Otoinflamatuvar fenotip: Tekrarlayan ataklarla seyreden, belirgin serozit semptomları olan, belirgin olarak yüksek CRP ve ateş tarif eden, antikörleri sıklıkla negatif olan hastalar.

Sepesifik olmayan fenotip: Subakut seyri olup hafif semptomatik, az sayıda atağı ve hafif hafif artan inflamatuvar belirteçleri olan, otoimmüniteye dair bulgusu olmayan hastalar.

Bu fenotipik farklılığın altında farklı patojenik mekanizmaların yattığı ve otoimmün ve/veya otoinflamatuvar mekanizmaların bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Sistemik otoimmün hastalıklarla birlikte olması, %43,3'ünde ANA, %67,5'in üzerinde AHA ve AIDA pozitifliğinin saptanması otoimmüniteyi destekleyen bulgular olarak öne sürülmektedir; ancak bu antikörlerin ne ölçüde klinik öneme sahip olduğu henüz net değildir.¹⁰⁻¹² Özellikle otoinflamatuvar fenotipe sahip idiopatik RP'li hastalarda otoinflamatuvar hastalıklara (AAA, TRAPS) benzer şekilde anti-interlökin (IL)-1 ajanlarına çok iyi yanıt bildirilmiş olması da otoinflamatuvar mekanizmaları destekleyen bulgulardan biridir.¹⁰

Bazı vakalarda ailesel faktörlerin gösterilmiş olması genetik bir alt yapının da patogeneze rol oynadığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda HLA-A*02, HLA-Cw07 ve HLA-DQB1*0202

sıklığının bu hastalarda artmış olduğu, HLA DQB1*0302 sıklığının ise düşük olduğu bildirilmiştir.^{9,13,14}

Perikardit patogenezinde rol oynayan proinflamatuvar sitokinler hakkında çok az veri bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda, perikardiyal sıvıda artmış IL-6 düzeylerine ek olarak, artmış IL-8 ve interferon (IFN) - γ düzeyleri saptanmıştır. Bu hastaların eş zamanlı olarak periferik kanda artmış sitokin düzeylerinin gösterilememiş olması nedeniyle mevcut inflamasyonun lokal olduğu düşünülmüştür.¹⁴⁻¹⁶

Klinik

Akut perikardit atağından sonra farklı zamanlarda rekürrens görülebilse de genellikle ilk 18 ay içerisinde bulgular ortaya çıkar. Başlangıçtaki bazı klinik özellikler takipte komplikasyon gelişebileceğini ve altta etiyolojik bir neden olduğunu akla getirmelidir. Bu bulgulardan majör olanlar; ateşin 38°C'nin üstünde olması (HR: 3,56), subakut başlangıç (HR: 3,97), belirgin perikardiyal effüzyon (>2 mm) veya kardiyak tamponat (HR: 2,15), en az bir haftalık aspirin veya NSAİİ tedavisine rağmen yetersiz yanıt alınması iken minör bulgular miyokardit ile birlikte perikardit olması, immünosupresyon ve travmanın varlığıdır. Ayrıca bazı çalışmalarda artmış rekürrens riski kadın cinsiyet, öncesinde KS kullanımı ve önceki tekrarlamaya sıklığı ile ilişkili bulunmuştur.¹⁻³

En sık bildirilen klinik bulgu perikardiyal göğüs ağrısıdır (>%85). Nefes alırken artan bu ağrının pozisyonel bir özelliği de vardır; sırt üstü yatarken artar ve öne eğilince azalır. Ağrı omza, kola ve çeneye yayılır ve bazen angina ile karışabilir.

Bazı hastalarda dispne ve halsizlik de bildirilmiştir. Viral nedenli olanların birçoğunda öncesinde veya eş zamanlı grip benzeri bir tablo veya gastroenterit tabloya eşlik edebilir. Akut perikarditin diğer bulguları genellikle RP hastalarında gözlenmezken atakların arasında hastalar çoğunlukla semptomsuzdur.³

Hastaların yaklaşık %60'ında perikardiyal effüzyon görülür ve üçte birinde muayene esnasında perikardiyal sürtünme sesi (frotman) duyulabilir. Perikarditli hastaların yaklaşık %15'inde eş zamanlı olarak miyokardit de görülebilmektedir.³ Tablo 3'te etiyolojik nedene göre klinik farklılıklar gösterilmiştir.⁹

Laboratuvar

RP'de laboratuvarında lökositoz, artmış CRP ve ESH gibi inflamasyonu yansıtan bulgular saptanabilir. Ancak bunların

normal olması RP'yi dışlamaz. Hastaların çoğunda laboratuvar, akciğer grafisi ve elektrokardiyografi normaldir; var olan bulgular da sıklıkla nonspesifiktir. Miyokardit ile birliktelik durumunda hastaların kardiyak enzimlerinde artış görülebilir.⁶

Tanı

RP, minimum 4-6 haftalık semptomsuz bir dönemden sonra akut perikarditin tekrarlaması olarak tanımlanır. Akut epizottan sonra daha erken bir nüks veya ilk atakta semptomların 4-6 hafta sürmesi ise sürekli perikardit olarak tanımlanır ve bu iki tabloyu birbirinden ayırmak önemlidir. Gerçek bir rekürrensten bahsedebilmek için antiinflamatuvar tedavi sonrası 4-6 haftalık semptomsuz bir aradan sonra perikarditin tekrarlaması gerekmektedir.^{1-3,6}

Tablo 3. Perikarditte etiyolojiye göre klinik farklılıklar⁹

Klinik özellik	Viral Enfeksiyon	İdiyopatik Perikardit	Otoinflamatuvar	Kollajenozlar
Cinsiyet (K/E)	1/1	1/1	1/1	8/2
Hastalık başlangıç yaşı	Her yaş	Her yaş	<20 yaş	Her yaş
Artralji/miyalji	+	-	±	++
Ateş	+	-	+	+
Döküntü	+	-	+	+
Plörit	±	++	+	+
Eksuda	+	++	±	+
Hastalık süresi >4 hafta	-	+	±	+
Mevsimsel değişim	Geç kış	Akut: Ocak-Mart Tekrarlayan: -	-	Yaz
ANA >1:320	-	-	-	++
Steroid yanıtı	-	+	±	++
Kolşisin yanıtı	-	+	FMF +CAPS/TRAPS -	-
IL-1 yanıtı	-	++	++	-

Akut perikarditin klinik tanısı ise geleneksel kriterlere göre konur, bunlar:^{3,6}

1. Perikardiyal göğüs ağrısı (keskin, nefes alınca artan öne eğilince azalan)
2. Perikardiyal sürtünme sesi (frotman)
3. Destekleyici EKG değişiklikleri (yaygın ST segment elevasyonu ve/veya PR çökmesi veya başka bir nedenle açıklanamayan ST-T dalgası anormalliği)
4. Yeni gelişen veya kötüleşen perikardiyal effüzyondur.

Bu 4 kriterden ikisinin olması gerekmektedir. RP tanısı için de bu kriterler kullanılmaktadır. Şüpheli veya atipik olgularda artmış inflamatuvar belirteçler (CRP, ESH, lökositoz) ve görüntülemelerde (BT, MR) perikardiyal inflamasyonun gösterilmesi tanıyı destekleyebilir.^{3,6}

RP'nin etiyolojik nedenini bulmak için akut perikarditte benzer yaklaşım uygulanmalıdır. Sistemik romatolojik hastalıklarda RP ortaya çıkabileceğinden hastalara uygun bir sistem sorgulaması ve gerekirse ayırıcı tanı için ek immünoserolojik testler yapılmalıdır. Viral patojenlere yönelik kapsamlı tetkikler tedaviyi çok etkilemeyeceği için pratikte nadiren faydalıdır.⁹

Tedavi

İdiyopatik RP tedavisinde öncelikle akut atağın tedavisi, yani remisyonun sağlanması, sonrasında da rekürrens önlenmesi hedeflenmektedir. Bu nedenle başlangıç tedavisi akut perikardit tedavisi ile benzerdir. Bununla birlikte, altta yatan etiyolojik neden saptanmışsa ona yönelik tedavi de verilmelidir.^{6,10}

RP tedavisi için önerilen algoritma kısaca;

1. Basamak - ASA veya NSAİİ + kolşisin + fiziksel önlemler
2. Basamak - Düşük doz KS
3. Basamak - İntravenöz immünoglobülin (IVIG) veya azatiyoprin veya Anakinra
4. Basamak - Perikardiyektomi şeklinde özetlenebilir.

İlk basamak tedavi akut perikardite benzerdir ve yüksek doz aspirin veya NSAİİ kolşisin ile birlikte tedavinin ana taşlarını oluşturur. NSAİİ hastanın tolere edebileceği en yüksek dozda verilmelidir. Genelde ibuprofen veya indometazin önerilse de NSAİİ seçimi hastanın komorbiditesine, alerjisinin olup olmamasına, hastanın tolere edip edememesine ve hekimin tecrübesine göre değişebilmektedir. NSAİİ'lerin semptomlar azalana ve inflamasyon belirteçleri normale dönene kadar kullanılması önerilmektedir. Yüksek dozlarda verildiğinde tedaviye proton pompa inhibitörlerinin de eklenmesi tavsiye edilmektedir. Kolşisin rekürrensları ve hastaneye yatış sıklığını, semptom süresini azaltan güvenli ve etkili bir tedavidir. Klinik çalışmalarda, kolşisinin idiyopatik RP'de tedavi süresini kısalttığı, remisyon süresini uzattığı ve nüks riskini yaklaşık %50 azalttığı gösterilmiştir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarında, idiyopatik RP'nin birinci basamak tedavisinde kolşisinin vücut ağırlığı 70 kg'ın altındaki hastalara günde bir, 70 kg ve üzerinde ise günde iki kez 0,5 mg dozunda en az 6 ay boyunca kullanılması önerilmektedir. Yüksek doz NSAİİ ve kolşisine rağmen hastaların %20'sinden fazlasında tekrar rekürrens görülebilir.^{6,9,10}

Hem akut perikardit hem de RP'de birinci basamak tedaviye yanıtızsız hastaların tedavisine KS eklenebilir. Özellikle yüksek

dozlarda (≥ 1 mg/kg vücut ağırlığı/gün) artmış nüks riski olduğu için yüksek doz KS önerilmemektedir. NSAİİ ve/veya kolşisinin yeterince etkili olmadığı veya kontrendike olduğu hastalarla özel bir endikasyonu (gebelik, böbrek yetmezliği, sistemik inflamatuvar hastalık varlığı gibi) olanlara düşük dozlarda prednizolon (0,2-0,5 mg/kg/gün) veya eşdeğeri mevcut tedaviye eklenebilir. Yan etkileri azaltmak için alternatif olarak intraperikardiyal KS de denenebilir. Semptomlar geriledikten ve CRP normale geldikten sonra KS dozu yavaş olarak azaltılmalıdır. Ancak KS tedavisi gereken hastaların bir kısmında, yeterli doz azaltımı mümkün değildir; bu hastalarda üçüncü basamak tedaviye geçilmesi gerekmektedir.^{1,6,9,10}

Üçüncü basamak tedavide 1987'den beri immünosupresif ajanlar önerilmektedir. Azatiyoprin yavaş etkili bir ajan olup yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir yıl süreyle 1,5-2,5 mg/kg/gün dozunda verildiği retrospektif bir çalışmada, kalıcı remisyon sağlandığı ve hastaların %50'sinden fazlasında ilaçların kesilebildiği bildirilmiştir. İntravenöz immünoglobülinler (IVIG), refrakter RP için de kullanılabilir. Diğer ajanlarla (siklofosfamid, metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil, hidrksiklorokin) ilgili veriler kısıtlıdır. Tam yanıt alındıktan sonra kolşisinden önce diğer ilaçlar kademeli olarak azaltılıp kesilmelidir. Her ilaç azaltımında semptomun olmadığından ve CRP'nin normal olduğundan emin olunmalıdır.^{1,6,9,10}

Tekrarlayan rekürrenslerde kombine tedavilerle hastalık kontrol altına alınabilir. Ama buna rağmen dirençli seyreden RP'de tedavi zor olabilir ve alternatif tedaviler düşünülmelidir. Küçük vaka serilerinde IVIG

(400-500 mg/kg 5 gün/aylık) tedavisinin dirençli idiyopatik RP'nin özellikle akut döneminde etkili olduğunu gösterilmiştir. Ancak anti IL-1 ajan tedavilerinden sonra IVIG tedavisi sadece otoimmün fenotipe sahip olanlarla sistemik otoimmün hastalıkla ilişkili olan hastalarla sınırlandırılmıştır.^{3,6,10}

Bildirilen birçok vaka serisinde idiyopatik RP'de anti IL-1 ajanlarının özellikle akut atakta etkili olduğu gösterilmiştir. Her üç ajan da (anakinra, kanakinumab ve rilonacept) mevcut verilere göre etkili ve güvenilir bir profile sahiptir ve RP ile ilgili yürütülmekte olan çalışmaları vardır. Bunlardan kısa yarı ömrü nedeniyle ciddi enfeksiyonlar açısından daha güvenilir olan ajan anakinra ile yapılan çalışmalarda, kolşisine dirençli RP hastalarında 60 günlük kullanımda (100 mg/gün) plaseboya kıyasla anakinranın daha etkili olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise azatiyoprine göre daha hızlı etkili olduğu ve rekürrens riskini %83 oranında azalttığı bildirilmiştir. Ancak IL-1 antagonistlerinin optimal kullanım süresine ilişkin hala herhangi bir öneri bulunmamaktadır.^{6,9,10,17,18}

Perikardiyal sıvıda IL-1 dışında saptanan bir diğer sitokin de IL-6'dır. Bu nedenle tocilizumabın da tedavide bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Dirençli RP'si olan RA ve SLE vakalarında başarılı sonuçlar alındığına dair vaka bildirimleri olsa da idiyopatik RP'de kullanımı için çalışmalara ihtiyaç vardır. Otoimmün hastalığı olan RP hastaları için belirli bir tedavi algoritması bulunmamakla birlikte, bu hastalarda aynı zamanda hastalığın aktivasyonu da söz konusu olduğu için benzer tedaviye ek olarak immünosupresif ajanların başlangıçta tedaviye eklenmesi gerekmektedir.¹⁰

Refrakter hastalarda en son seçenek olarak perikardiyektomi denenebilir. Çalışmalarda konstriktif perikarditli hastalarda subtotal cerrahi perikardiyektominin olumlu etkileri gösterilmiştir. İdiyopatik RP'lilerle yapılan bir çalışmada ise ilaç tedavisi ile birlikte yapılan parsiyel perikardiyektomiye kıyasla radikal perikardiyektomide daha sık uzun süreli sağkalıma ulaşıldığı gösterilmiştir. Perikardiyektomi sonrası 5 yıllık semptomsuz hasta oranı %80, 10 yıllık oran %78 olarak bildirilmiştir. Perikardiyektomi uzun süreli medikal tedavi ile karşılaştıran çalışmalarda da perikardiyektomide 5 yıllık relapsın daha düşük olduğu (perikardiyektomide %9, medikal tedavide %29) ve perikardiyektomi sonrası medikal tedavinin daha fazla hastada azaltılarak kesilebildiği gösterilmiştir.^{3,6,9,19}

Prognoz

Genel olarak iyi prognoza sahip olmasına rağmen RP hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Akut atak sonrasında yeterli tedavi almayan hastaların %30'undan fazlasında 18 ay içerisinde rekürrens görülürken birinci ve ikinci basamak tedaviyi alan hastaların %40-50'sinde bir veya iki rekürrens, %6'sında (%5-10) ise çok sayıda rekürrens gözlemlendiği bildirilmiştir.^{2,8,10}

İdiyopatik RP'de ciddi komplikasyonlar sık değildir. Kardiyak tamponat nadirdir ve genellikle hastalığın başında gelişir. Perikarditin en çok korkulan komplikasyonu ise konstriktif perikardittir. Konstriktif perikarditin rekürrens sayısı ve altta yatan etiyolojik nedenle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bakteriyel perikardit sonrası %20-30, sistemik

inflamatuvar hastalık ve kanserde %2-5, viral ve idiyopatik RP'de ise %1'in altında konstriktif perikardit bildirilmiştir. İdiyopatik RP'de genellikle ventriküler sistolik disfonksiyon veya kalp yetersizliği beklenmez.^{3,6}

Kaynaklar

1. Chiabrando JG, et al. Magement of acute and recurrent pericarditis. JACC state of the art review. JACC 2020;75:76-92.
2. Andreis A, et al. Recurrent pericarditis: an update on diagnosis and management. Intern Emerg Med 2021. doi: 10.1007/s11739-021-02639-6 [Epub ahead of print]
3. Imazio M, et al. Acute and recurrent pericarditis. Cardiol Clin 2017;35:505-13.
4. Lazaros G, et al. The tale of refractory recurrent pericarditis. Intern Emerg Med 2021;16:537-9.
5. Imazio M, et al. A randomized trial of colchicine for acute pericarditis. N Engl J Med 2013;369:1522-8.
6. Adler Y, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2015;36:2921-64.
7. Vakamudi S, et al. Pericardial effusions: Causes, diagnosis, and management. Prog Cardiovasc Dis 2017;59:380-8.
8. Kontzias A, et al. Pericarditis in systemic rheumatologic diseases. Curr Cardiol Rep 2020;22:142.
9. Krusche M, et al. Pericardial effusion with pericardial amyloid deposition: a case report and literatüre review Perikarditis im Rahmen rheumatologischer Erkrankungen was der Rheumatologe wissen sollte. Z Rheumatol 2021;80:54-64.
10. Tombetti E, et al. Novel pharmacotherapies for recurrent pericarditis: Current options in 2020. Curr Cardiol Rep 2020;22:59.
11. Imazio M, et al. Antinuclear antibodies in recurrent idiopathic pericarditis: prevalence and clinical significance. Int J Cardiol 2009;136:289-93.

12. Caforio ALP, et al. Anti-heart and antiintercalated disk autoantibodies: evidence for autoimmunity in idiopathic recurrent acute pericarditis. *Heart Br Card Soc* 2010;96:779-84.
13. DeLine JM, et al. Clustering of recurrent pericarditis with effusion and constriction in a family. *Mayo Clin Proc* 2002;77:39-43.
14. Lazaros G, et al. The role of the immunogenetic background in the development and recurrence of acute idiopathic pericarditis. *Cardiology* 2011;118:55-62.
15. Pankuweit S, et al. Cytokine activation in pericardial fluids in different forms of pericarditis. *Herz* 2000;25:748-54.
16. Ristić AD, et al. Pericardial cytokines in neoplastic, autoreactive, and viral pericarditis. *Heart Fail Rev* 2013;18:345-353.
17. Correia ETO, et al. Anakinra in recurrent pericarditis: Current evidence on clinical use, effectiveness, and safety. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020;76:42-49.
18. Imazio M, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol* 2020;27:956-64.
19. Gillaspie EA, et al. A 20-year experience with isolated pericardiectomy: analysis of indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:448-58.

Doç. Dr. **Mehmet Engin Tezcan**

Ehlers-Danlos ve Marfan Sendromları

Karışan Klinik Bulgular

- Yaygın kas iskelet sistemi ağrısı
- Aort ve arteriyel anevrizmalar, disseksiyon ve rüptür
- Fibromiyalji benzeri yakınmalar (kronik yorgunluk ve ağrı amplifikasyonu sendromları)
- Kronik bel ağrısı

Karışan Laboratuvar Bulguları

- Sistemik inflamatuvar hastalıklardan farklı olarak, serolojik testler ve akut fazlar normal sınırlardadır.

Tanısal İpuçları

- Hiper mobilité
- Derinin aşırı uzayabilmesi
- Yaygın ağrı (ağrı amplifikasyonu)
- Kolay kanama ve morluklar
- Ailede bir veya birkaç bireyde benzer şikayetlerin ve bulguların olması
- Bazı bireylerde klasik fenotip
- Birden fazla organ sisteminde kollajen doku destek problemine bağlı bulgular

Giriş

Marfan ve Ehlers-Danlos sendromları, birçok organ sisteminin etkilenmesiyle karakterize, kalıtsal bağ dokusu hastalıkları grubuna girmektedirler. Bu grup hastalıkların ortak özellikleri, genetik bir defekte bağlı ekstraselüler bağ dokusunu oluşturan kollajen, fibrillin, elastin ve kollajen olmayan matriks proteinlerinden tenascin, fibronektin, proteoglikan ve integrinlerin yapısında ve/veya miktarında anormalliklerdir. Tutulan ekstraselüler matriks proteine göre etkilenen dokular değişmektedir. En çok etkilenen organlar kemik, kıkırdak, tendon, ligaman, kas, deri, göz, kalp kapakları, damarlar ve akciğerdir.¹ Ayrıca her iki hastalık grubunda da genellikle rutin muayenelerde gözden kaçan ve romatolojik hastalıklarla karıştırılmasına yol açacak semptomların ana kaynağı olan hipermobilité genelde görülmektedir.² Özellikle fibromiyalji benzeri, yaygın ağrıyla karakterize olan hastalarda hipermobilitenin akılda tutulması ve Marfan ve Ehlers-Danlos sendromlarının ayırıcı tanıda düşünülmesi uygun olacaktır.³

Vaka Sunumları

Marfan tanısı konulmuş olan ilk vakanın mektubu: “Çocukluk çağından itibaren tüm eklemlerimde elastikiyet ve ağrı şikayetlerim mevcuttu. Doktorum büyüdüğümde eklemlerimin toparlanacağını belirtiyordu. Seneler ilerledikçe eklemlerimin yerinde durmadığını gözlemledim. Sonra bir kilometre yürümemi bile engelleyen bel, kalça, diz, ayak bileği ağrılarım açığa çıktı. Birçok doktora başvurmadan rağmen çare bulamadım. Spor yapmayı seven, hareketli bir insan olmama rağmen, ağrılarım nedeniyle tüm hayatımı durdurdum”.²

İkinci vaka: 43 yaşında erkek hasta, medikal hikâyesinde tip 2 diabetes mellitus ve çocukluk çağında bilateral inguinal herni operasyonu mevcut. Kolesistektomi operasyonu öncesinde

gece uyandıran karın ağrısı ile hastaneye başvuruyor. İzleminde hipotansiyon ve vazopressör ihtiyacı oluşması üzerine yoğun bakım ünitesinde takibe başlanıyor. Hastanın aile hikâyesinde, çocuğunun 10 yaşında iken kraniyal anevrizma kanaması nedeniyle hayatını kaybettiği öğrenilmiş. Hastanın ilk değerlendirmesinde hipotansif, taşikardik ve karın derin palpasyonunda hassasiyet gözlenmiş. Laboratuvar testlerinde beyaz küre $23.300 \times 10^3/uL$, hemoglobin 10.8 g/dL, kreatinin 1.36 mg/dL, kan şekeri 454 mg/dL, eritrosit sedimentasyon hızı 4 mm/saat, CRP 67 mg/L, anti-nükleer antikor 1/160 pozitif; idrar tetkikinde eser miktarda kan; C3 normal, C4 düşük, hepatit markerları negatif olarak bulunmuş. Abdominal bilgisayarlı tomografide ise superior mezenterik arter diseksiyonu, sol ana ve eksternal iliak arterlerde tıkanma yapmayan diseksiyon, çölyak arterde düzensizlik, ince bağırsak iskemisi ve mezenter kök kanaması ile hemoperitoneum saptanmış. Herhangi bir anevrizma gözlenmemiş. Mevcut bulgularla hastada poliarteritis nodosa, segmental arterial mediolizis, fibromusküler displazi ve kollajen doku hastalıkları gibi orta çaplı damarı tutan damarsal hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmüş. Tedavide heparin ve pulse kortikosteroid başlanan hasta, izleminde gelişen göğüs ağrısı, hipotansiyon ve kardiyak arrest sonrası kaybedilmiş. Otopside aortik arkta anevrizmal genişleme, çölyak arterde anevrizma, diseksiyon ve intramural tromboz, sol ana ve eksternal iliak arterlerde diseksiyon gözlenmiş. Yapılan genetik değerlendirmede, Ehlers-Danlos Tip 4'te (vasküler) görülen COL3A1 geninde mutasyon saptanmış.⁴

Patogenez

Bağ dokusu sistemi hücreler, kollajen, elastin fibriller, protein ve hücre sinyal molekülleri gibi farklı yapı taşlarının karmaşık etkileşimiyle oluşmaktadır. Bağ dokusundaki yapısal ve fonksiyonel anormallikler bu hastalıklarda açığa çıkan semptomları açıklamaktadır.

Ehlers-Danlos sendromu, klinik ve genetik olarak heterojen özellikte, kalıtsal bağ dokusu hastalığıdır. Kollajeni kodlayan veya modifiye eden genlerde anormalliklerle açığa çıkmaktadır. Her alt grubun sık karşılaşılan farklı bir genetik değişimi mevcuttur. Klasik alt grubundaki hastaların %90'ında tip 5 kollajeni kodlayan gende (COL5A1) ve (COL5A2) anomali bulunmaktadır.⁵ Hipermobil alt tipindeki moleküler anomali ise halen bilinmemekle beraber, heterojen bir genetik alt yapısının olduğu düşünülmektedir.⁶ Vasküler alt tipinde ise tip 3 kollajeni kodlayan genlerde (COL3A1) patoloji saptanmıştır.⁷ Kadınlarda hipermobilite ile karakterize alt tipi daha sık görülmektedir. Klasik, hipermobil ve vasküler alt tipleri otozomal dominant kalıtımla aktarılmakla beraber, özellikle klasik ve vasküler tipinde sporadik mutasyonlar vakaların %50'sini oluşturmaktadır.⁸

Marfan sendromu ise FBN1 (fibrillin 1) geninin 15q21.1 lokusundaki heterozigot mutasyona bağlı genelde açığa çıkmaktadır.⁹ Klasik sendromla ilişkili olan tek genetik anomali FBN1 genindedir. 1.000'den fazla hastalıkla ilişkili mutasyon saptanmıştır. Hastaların %5-10'unda ise mutasyon saptanamamaktadır.¹⁰ FBN1 geni, mikrofibrillerin yapı taşlarından biri olan fibrillin-1 proteininin sentezinde rol oynamaktadır. Bu protein bağ dokusunun yapısı ve bütünlüğünde rol oynamaktadır. Anormal fibrillin 1 proteini bağ dokusunun daha az elastik ve kırılabilir olmasına yol açmaktadır.¹¹ Ayrıca, bu proteinin anormal sentezine transforme edici büyüme faktörü-beta seviyesinin artması eşlik etmektedir. Bu da bağ dokusu yıkımı, ekstraselüler matriks bütünlüğünde bozulma ve vasküler düz kasların gelişimini olumsuz etkiler.¹² Hastaların %75'inde otozomal dominant kalıtım gözlenirken, %25'inde yeni gelişen mutasyonlar gözlenmektedir. Genetik ile klinik korelasyonu zayıftır. Aile içinde de hastalık kliniğinde değişkenlik sık bulunur.¹³

Prevalans

Ehlers-Danlos sendromu, çocukluk çağında daha çok gözlenirse de alt tipi ve ciddiyete göre tanı yaşı değişebilmektedir. Prevalansı 1/2.500-5.000 kişi olarak gözlenmektedir. Hipermobil tipi 1/10.000-15.000 kişi prevalansında gözlenirken, klasik tipi 1/20.000-40.000 kişi sıklığında tespit edilmektedir.¹⁴

Marfan sendromunda erkek ve kadınlar eşit olarak etkilenmektedir. Genelde çocukluk döneminde tanı konulmaktadır. Daha sık görüldüğü bir etnik grup bulunmamaktadır. Genel popülasyonda prevalans sıklığı 1/5.000-10.000 kişi olduğu tahmin edilmektedir.⁹

Klinik Bulgular

Ehlers-Danlos hastalarının %90'ı klasik ve hipermobil alt tiplerine dahildir.¹⁵ Hastalığın ana bulguları, eklemlerde hipermobilite, derinin aşırı uzayabilmesi ve dokularda kırılabilirliktir.⁵ Eklem hipermobilitesi, vasküler alt tipi dışında, tüm eklemlerde gözlenir. Hipermobiliteye bağlı dislokasyon ve subluksasyon sık gözlenir. Bu durumlar genelde travmadan bağımsız ve kendiliğinden redükte edilebilir tarzdadır. Omuz, patella, parmaklar, kalça, radius ve kalvikulada en sık gözlenmektedir. Özellikle vasküler alt tipinde kas ve tendon kopmaları daha sık gözlenir.

Derinin aşırı uzayabilmesi en şiddetli klasik alt tipinde gözlenmektedir. Hipermobil alt tipinde ise daha hafif formda gözlenmektedir. Vasküler alt tipinde ise derinin aşırı uzayabilirliği bulunmamaktadır.

Doku hassasiyeti, küçük travmalarla açık yara veya deri laserasyonlarının oluşması tarzındadır. Uzamış ve zor yara iyileşmesi ve takiben skar sık gözlenir. Klasik alt tipte, hipermobil alt tipe göre daha siktir. Kolay morarma, tüm alt tiplerde görülmektedir. Vasküler alt tipinde, hayatı tehdit

Tablo 1. Ehlers-Danlos alt Tiplerinin özellikleri^{15,16}

Tip	Kalıtım	Genetik varyasyon	Etkilenen Protein	Klinik
Klasik	OD	COL5A1, COL5A2	Tip 5 kollajen	Derinin aşırı uzayabilirliği, atrofik skarlar, genel eklem hipermobilitesi, kolay kanama, yumuşak/kadife cilt
Klasik benzeri	OR	TNXB	Tenascin XB	Derinin aşırı uzayabilirliği, yumuşak/kadife cilt, genel eklem hipermobilitesi, kolay kanama, atrofik skar oluşumu yoktur.
Kardiyak-valvüler	OR	COL1A2	Tip 1 kollajen	Aortik ve mitral kapaklarda ciddi ve ilerleyici problemler, derinin aşırı uzayabilirliği, atrofik skar, ince deri, kolay kanama, genel veya küçük eklem hipermobilitesi
Vasküler	OD	COL3A1	Tip 3 kollajen	Küçük eklem hipermobilitesi, kolay kanama, şeffaf/ince deri, genç yaş arteriyel rüptür, spontan sigmoid kolon perforasyonu, 3. trimester uterus rüptürü, ciddi peripartum perineal yırtıklar, travmatik karotid-kavernöz sinüs fistülü, aile hikayesi
Hipermobil	OD	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Yaygın eklem hipermobilitesi, kolay kanama, aile hikayesi, sistemik bulgulardan en az ikisi (uyku problemi, yorgunluk, kronik ağrı, anksiyete, depresyon, fonksiyonel dispepsi, disotonomi), ciddi cilt kırılabilirliği yoktur. Diğer bağ dokusu hastalıkları dışlanmalıdır.
Kifoskolyotik	OR	PLOD1, FKBP14	LH1, FKBP22	Konjenital musküler hipotoni, konjenital ve erken başlangıçlı kifoskolyoz, yaygın eklem hipermobilitesi, subluksasyon/dislokasyon, kolay kanama, doku kırılabilirliği, göz küresi kırılabilirliği

OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif

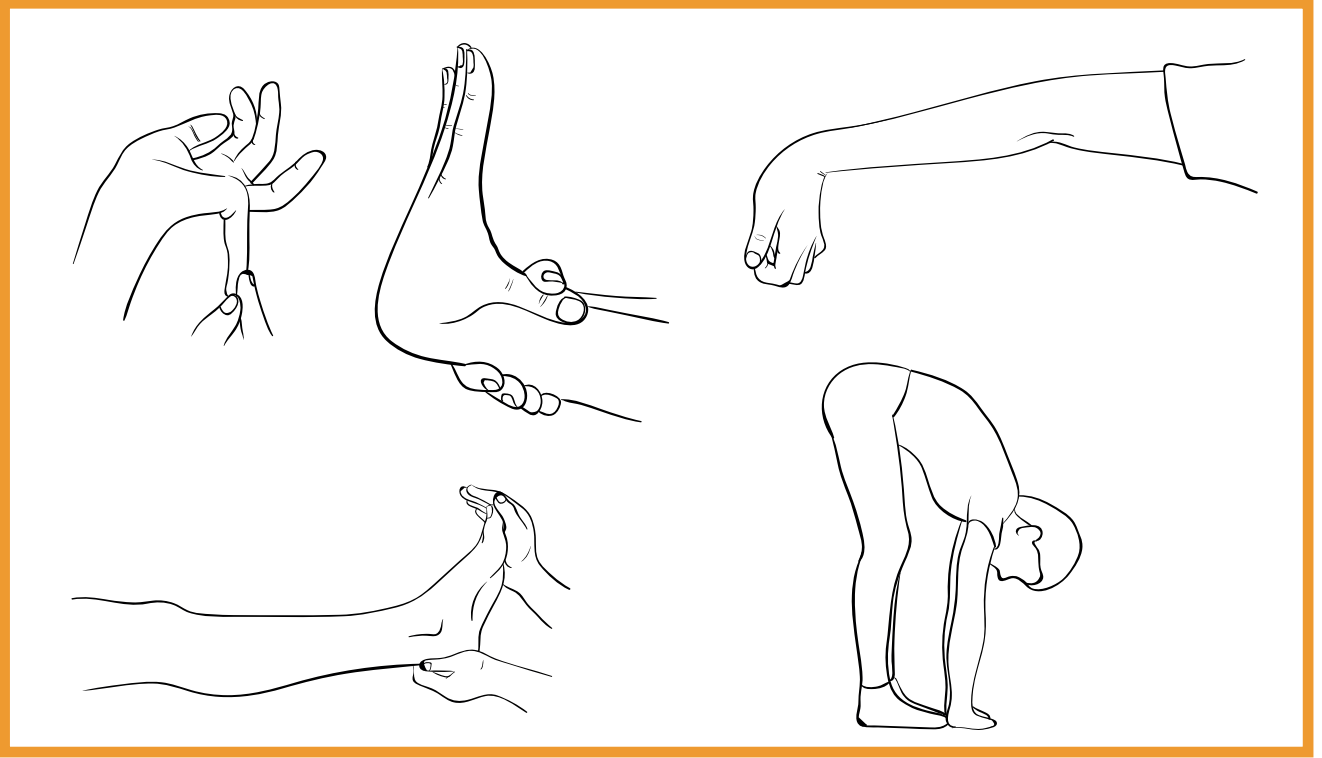
eden bulgulara yol açabilmektedir. Genç yaşta açığa çıkan anevrizma, diseksiyon ve rüptür bu hastalarda gözlenebilir. Ayrıca, vasküler alt tipte bağırsak ve uterus rüptürü ve spontan pnömotoraks daha sık gözlenmektedir.

Yaygın nörolojik ve kas-iskelet ağrısı özellikle hipermobil alt tipte daha sıktır. Ek olarak yine hipermobil tipte ağırlıklı olmak üzere yorgunluk, kas krampı, fonksiyonel gastrointestinal semptomlar, uyku problemi, ortostatik hipotansiyon gibi disotonomik bulgular ve psikiyatrik semptomlar tespit edilmektedir.

Fizik muayenede hipermobilitate objektif olarak Beighton skoru ile tespit edilir (Tablo 2 ve Şekil 1). Beş ve üzeri puan hipermobilitayı düşündürmektedir.⁵

Tablo 2. Beighton skoru komponentleri

No	Açıklamalar	Sağ	Sol
1	5. metakarpal eklemlerin 90 dereceden fazla dorsifleksiyon ve hiperekstansiyonu	1	1
2	Baş parmağın ön kolun fleksör yüzüne pasif appozisyonu	1	1
3	Dirseğin 10 dereceden fazla pasif hiperekstansiyonu	1	1
4	Dizin 10 dereceden fazla pasif hiperekstansiyonu	1	1
5	Diz tam ekstansiyonda iken gövdenin öne fleksiyonu ile avuç içinin zemine düz olarak değmesi	1	



Şekil 1. Beighton skoru komponentleri²²

Diffüz veya birkaç eklemlle sınırlı olabilir. Vasküler alt tipinde genelde küçük eklemlere sınırlıdır.²¹ Deri elastikiyeti için derinin ve subkutan dokunun avuç içinde 1 cm'den, el dorsumu ve ön kol proksimalinde 1.5 cm'den, boyun, diz, boyunda 3 cm'den fazla çekilebilmesi gerekmektedir.⁵ Kolay kanama ise genelde travmadan bağımsız ve morarmanın sık görülmediği alanlarda olmaktadır.

Marfan sendromunda klinik, genelde yaşa bağımlı olarak açığa çıkmaktadır. Zaman içinde ek klinik bulgular sıklıkla eklenmektedir. Ağrı genelde ilk semptomdur.

Kas-iskelet sistemi bulguları:¹¹

- Spinal deformitelere bağlı kronik bel ağrısı sık gözlenir.
- Asetabulum ve femur başının pelvis içine protrüzyonu ve femur eklemi erezyonu ile

karakterize "Asetabular Protrüzyona" bağlı pelvik ve proksimal alt ekstremitte ağrısı olabilir.

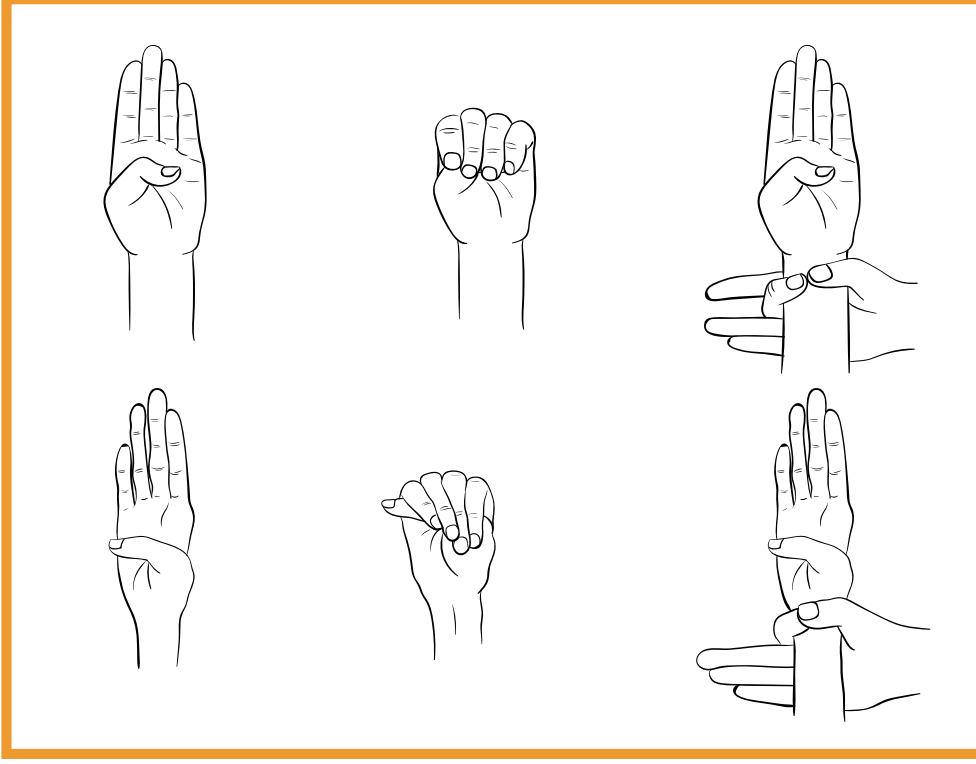
- Eklem gevşekliği kas ağrısı ve yorgunluk yapabilir.
- Pes planus ve ayak bileğinin içe rotasyonu ile alt ekstremitte kas ağrısı, kramp ve ayağa kalkmada zorlanma gözlenebilir.

Santral sinir sistemi bulguları:²⁴

- Dural ektazi asemptomatik olabileceği gibi; bel, kalça ve proksimal alt ekstremitte ağrısına yol açabilir. Alt ekstremitte uyuşma ve kuvvetsizlik sık gözlenir. Baş ağrısıyla da ilişkilidir.

Kardiyovasküler sistem bulguları:²⁵

Aortik anevrizmalar ise genelde asemptomatik olsa da çevre dokulara basıya bağlı semptomlar oluşturabilir. Akciğere bası ile dispne, trakeal veya bronşiyal bası ile stridor, sol rekküren



Şekil 2. A
raknodaktili bulgusu

Sağlıklı kişilerde (a, c ve e) ve araknodaktilisi olan bireylerde (b, d ve f) el ve parmakların görünümü

laringeal sinire bası ile ses kısıklığına yol açabilir. Asending aorta anevrizması çene ve boyun ağrısına, desending aorta anevrizması ise interskapular veya sol omuz ağrısına yol açabilir.

Diğer sistemler:^{24,26}

- Akciğerde üst loblarda büller ve obstrüktif uyku apnesi sık gözlenir.
- Gözde hastalığa karakterize bulgusu ectopia lentis'tir (lens subluksasyonu). Diplopi, göz ağrısı ve miyopi ile karakterizedir. Marfan hastalarının %60'ında görülür. Marfan sendromunun ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Çocukta hızlı ilerleyen miyopta da Marfan akılda tutulmalıdır.

Fizik muayene bulguları:¹³

Fenotipik bulguları çok çeşitli ve yaşa bağlı olarak farklılık göstermektedir. Çocukluk döneminde başlayan fenotipik değişimler, adolesan dönemde hızlanmaktadır.

- Dismorfik yüz görünümü (uzun ve dar yüz, elmacık kemiklerinin düz olması, göz kürelerinin derinde bulunması, küçük çene, dar ve yüksek çeneye bağlı dişlerde çarpıklıklar gözlenebilir)
- Göz bulguları (Lens subluksasyonu, ince uzun göz küresi ve keratokonus gözlenebilir.)
- İskelet anormallikleri (Beslenmeden bağımsız yağ ve kas kitlesinde azalma mevcuttur. Genelde kilo 50 persentilin altındadır. Aile ortalamasına göre genelde daha uzun boyludurlar. Uzun kemikler ve parmaklar (araknodaktili) (Şekil 2) gövdeye göre daha uzundur. Kol açıklığı ve boy oranı uzamıştır. Alt gövde ise üst gövdeye göre daha uzun olarak bulunur. Göğüs kafesinde pectus karinatum ve pectus excavatum bulguları gözlenebilir. Eklem hipermobilitesi belirgindir. İlerleyen dönemde skolyoz ve kifoz tespit edilebilir. Pes planus ve asetabular protrüzyon sık gözlenen bulgulardır.

- Deri (strialar hastaların 2/3'ünde gözlenebilir. Alt bel, kasık ve aksiler gibi tipik olmayan bölgelerde, kilo değişiminden bağımsız olarak gözlenir.)
- Diğer sistemler (Mitrval valv prolapsusuna bağlı midsistolik klik ve sistolik üfürüm duyulabilir. Akciğerde oluşabilecek büller, etkilenen bölgede solunum sesinde azalmaya yol açabilir.)

Tanı

Ehlers-Danlos Sendromunda tanıda öncelikli olarak klinik şüphe önemlidir. Klasik alt tipinde en sık prezantasyon çocukluktan itibaren kolay morarması olan bir kişide, ciltte kırılgnalık, atrofik skar, yara iyileşmesinde gecikme, sık eklem dislokasyon veya subluksasyonudur. Hipermobil alt tipinde ise sık eklem dislokasyon ve subluksasyona farklı semptomlar eşlik etmektedir. Vasküler alt tipi, inguinal herni, spontan pnömotoraks; erişkinde spontan arteriyel, uterin ve bağırsak perforasyonlarının hipermobilite bulgularına ek gözlenmesiyle karakterizedir. Hipermobilite tanısı Beighton skorlaması ile konulmaktadır. Kesin tanıda hipermobil alt tipi dışı varyantlarda moleküler doğrulama gerekmektedir. Hipermobil alt tipi için tanı koyduracak veya dışlayacak biyokimyasal ve genetik test bulunmamaktadır.²⁹ Diğer alt tiplerle ilgili olarak 2017 yılında tanımlanmış olan kesin ve muhtemel tanı kriterleri bulunmakla beraber, tanıda mutlaka klinik şüphe ön planda bulunmaktadır.⁵ Moleküler tanıda Tablo 1'de belirtilmiş olan genetik varyasyonlar araştırılmalıdır. Genetik test yapılmadığı durumlarda klasik alt tipin tanısında deri biyopsisinin, transmisyon elektron mikroskopisinde değerlendirilmesi kullanılabilir. Burada kollajen çiçeği görünümü tanısız açıdan faydalı olmaktadır. Bu görüntünün olmamasının Ehlers-Danlos Sendromunun klasik tipinin dışlanmasını sağladığı düşünülmektedir.³⁰ Deri biyopsisinden elde edilen dermal fibroblastların kültüründe, tip 3 kollajen üretiminin

değerlendirilmesi de vasküler alt tipi tanısında rol oynayabilir.⁸

Marfan Sendromunda fenotip çeşitliliği, hastalık dönemine bağlı tutulum şiddeti ve bulgularındaki değişim, bazı izole fenotip bulgularının tek anomali olması (örnek: Lens subluksasyonu) tanıyı zorlaştırmaktadır.¹² 2010 yılında yayınlanmış revize Ghent kriterleri ile tanı konulmaktadır (Tablo 3).²⁴ Bu kriterler, hastaların %95'inde doğru tanı konulmasını sağlamaktadır. Bu kriterde iki ana bulgu olan aort kök genişlemesi ve lens subluksasyonu ile genetik değerlendirme esas parametrelerdir. Aort kök genişliğinin EKO'da, lens subluksasyonunun ise göz muayenesinde tespiti gerekmektedir. Bunun yanında sistemik bulguların tespiti için kemik anomalisi için düz grafiler, dural ektazi için lumbosakral BT veya MRG gerekmektedir. Genetik testler, genelde Ghent kriterlerini karşılamayan hastalarda önerilmektedir.

Tedavi

Ehlers-Danlos Sendromunda destek tedavisi ve komplikasyonu önlemek için koruyucu tedbirler önceliklidir. Deri için yaralanmadan kaçınma ve yara bakımı önemlidir. Kas-iskelet sisteminde kasların kuvvetlendirilmesi, eklemlere mekanik destek ve stabilizasyon uygulanabilir. Ağrı tedavisinde antiinflamatuvar ve narkotik dışı ağrı kesiciler önceliklidir. Kanama kontrolü ve kanamanın önlenmesi için askorbik asit ve özellikle cerrahi girişim öncesinde desmopressin uygulanabilir. Vasküler tipte kan basıncının sıkı kontrolü önemlidir.³²

Marfan Sendromunda ise tedavide amaç semptomların azaltılması, hastalık bulgularının açığa çıkmasının ve komplikasyonların önlenmesi ve bu bulguların monitörizasyonu olarak özetlenebilir. Multidisipliner yaklaşımla, takip ve monitörizasyonda hastalık tutulumlarını ilgilendiren branşların izlemi gerekmektedir.

Tablo 3. 2010 revize Ghent kriterleri³¹

FARKLI SENARYOLAR	
Aile öyküsü olanda ek olarak; Lens subluksasyonu veya Aortik kök dilatasyonu veya **Sistemik skor ≥ 7	Aile öyküsü olmayanda ek olarak; Lens subluksasyonu ve Aortik kök dilatasyonu Aortik kök dilatasyonu ve **Sistemik skor ≥ 7 kök dilatasyonu ve FBN1 mutasyonu Lens subluksasyonu ve FBN1 mutasyonu
SİSTEMİK BULGULARIN SKORLANMASI*	
Baş parmak ve el bileği işareti (3 puan)* Baş parmak veya el bileği işareti (1 puan)	
Pectus karinatum deformitesi (2 puan)* Pectus excavatum ya da göğüs asimetrisi (1 puan)	
Hindfoot deformitesi (2 puan)* Pes planus (1 puan)	
Pnömotoraks (2 puan)	
Dural ektazi (2 puan)	
Protruze asetabulum (2 puan)	
Skolyoz olmadan azalmış üst segment/alt segment oranı ve artmış kol/boy oranı (1 puan)	
Skolyoz (20 derece üzeri) veya torakolomber kifoz (1 puan)	
Azalmış dirsek ekstansiyonu (1 puan)	
Ciltte strialar (1 puan)	
Miyopi (-3 dioptr) (1 puan)	
Mitral valv prolapsusu (tüm tipleri) (1 puan)	
Yüz bulguları (3/5): Dolikosefali, enoftalmi, downslant palpebral fissürler, malar hipoplazi, retrognati (1 puan)	

* Sadece birinden puan alabilir.

Kardiyoloji/kalp-damar cerrahisi, göğüs hastalıkları, göz, anestezi, genetik, ortopedi ve ortodonti bölümleri ilgili tutulumu göre takip etmelidir.³³

Tedavi seçenekleri olarak:

- Beta-blokerler (kalp hızı ve kan basıncı kontrolü ile aort kökü genişlemesi azaltılabilir. Kan basıncının kontrolü için ek antihipertansifler de kullanılabilir. Hedef kalp

hızı submaksimal egzersizde çocuklarda 110 atım/dakika, erişkin ve adölesanda 100 atım/dakika olarak belirlenmiştir.)

- Aort diseksiyonunu önlemek için aort kökü genişlemiş hastalara yönelik profilaktik cerrahi¹³ (aort kökü çapı 5 cm'yi geçtiyse, genişleme hızı yılda 1 cm'den daha fazlaysa veya ilerleyici ciddi aort yetmezliği varsa ve ailede diseksiyon hikayesi bulunuyorsa düşünülebilir.)

- Endokardit profilaksisi, işlemler öncesinde kapak problemi ağır hastalarda düşünülebilir.
- Vazokonstriktif ve stimülan maddelerden uzak durulması (kafein, dekonjestan, vb.)
- Dirence karşı nefes alıp verecek veya pozitif basınçlı ventilasyona yol açacak durumlardan kaçınılması (dalış sporu, üflemler, vb.)
- Kan basıncını arttırarak diseksiyona yol açabilecek aktivitelerden kaçınılması
- Göz travmasına karşı riskli aktivitelerden uzak durulması
- Düşük yoğunluk ve şiddette egzersizler önerilmeli
- Diğer sistemik tutulumlar için ilgili bölümlerin takibi ve gerekirse cerrahi

Sonuç

Ehlers-Danlos ve Marfan Sendromları özellikle kas-iskelet ağrılarıyla romatolojik hastalıklarla karışabilmektedir. Genelde çocukluk çağından itibaren ortaya çıkan, ilerleyici ve birden fazla sistemi ilgilendiren bulguları, tipik fenotipik özellikleri, eklemlerde hipermobilité ve bağ dokusunda genel artmış elastikiyet ayırıcı tanıda yönlendirici olmaktadır. Tanıda şüphe çok önemlidir. Aile hikâyesi mutlaka sorgulanmalıdır. Romatolojide sık kullanılan serolojik testlerin ve akut faz değerlerinin normal sınırlarda olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Beighton P, et al. International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986. Am J Med Genet 1988; 29:581-94.
2. Grahame R. Hypermobility: an important but often neglected area within rheumatology. Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4:522-4.
3. Grahame R. Pain, distress and joint hyperlaxity. Joint Bone Spine 2000; 67:157-63.
4. <https://www.the-rheumatologist.org/article/case-report-ehlers-danlos-syndrome-mimicking-vasculitis/?singlepage=1>. (son erişim tarihi: 11.10.2021).
5. Malfait F, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017; 175:8-26.
6. Castori M, et al. Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type and the excess of affected females: possible mechanisms and perspectives. Am J Med Genet A 2010; 152A:2406-8.
7. Byers PH, et al. Clinical and ultrastructural heterogeneity of type IV Ehlers-Danlos syndrome. Hum Genet 1979; 47:141-50.
8. Byers PH. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome, in GeneReviews((R)), M.P. Adam, et al. Editors. 1993: Seattle (WA).
9. University of Washington. Marfan syndrome MFS. Online Mendelian Inheritance in Man. Updated March 6, 2017; <https://www.omim.org/entry/154700>. (son erişim tarihi: 14.10.2021).
10. Judge DP and Dietz HC. Marfan's syndrome. Lancet 2005; 366:1965-76.
11. Kumar A and Agarwal S. Marfan syndrome: An eyesight of syndrome. Meta Gene 2014; 2:96-105.

12. von Kodolitsch Y and Robinson PN. Marfan syndrome: an update of genetics, medical and surgical management. *Heart* 2007; 93:755-60.
13. Dietz H. Marfan Syndrome, in *GeneReviews*((R)), M.P. Adam, et al. Editors. 1993: Seattle (WA).
14. Beighton P, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* 1998; 77:31-7.
15. Meester JAN, et al. Differences in manifestations of Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, and Loeys-Dietz syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2017; 6:582-594.
16. in *GeneReviews*((R)), M.P. Adam, et al. Editors. 1993: Seattle (WA).
17. Castori M. Ehlers-danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol* 2012; 2012:751768.
18. Elsevier JWea. Abnormalities of dermal fibrous and elastic tissue. in *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Atlas*. 2018. p. 351-359.
19. al FAe, Cardiovascular diseases and the skin, in *Dermatological Signs of Systemic Disease*, C.J. et al. Editor. 2017. p. 315-322.
20. Mataix J, et al. Periodontal Ehlers-Danlos syndrome associated with type III and I collagen deficiencies. *Br J Dermatol* 2008; 158:825-30.
21. Christophersen C. and Adams JE. Ehlers-Danlos syndrome. *J Hand Surg Am* 2014; 39:2542-4.
22. M A, *Science of Flexibility*, in *Human Kinetics*. 2004, Sheridan books.
23. Vaishya R. Bilateral protrusio acetabuli of the hip. *BMJ Case Rep* 2014; 2014:
24. Tinkle BT. and Saal HM. Health supervision for children with Marfan syndrome. *Pediatrics* 2013; 132:e1059-72.
25. Hiratzka LF, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:e27-e129.
26. Dyhdalo K. and Farver C. Pulmonary histologic changes in Marfan syndrome: a case series and literature review. *Am J Clin Pathol* 2011; 136:857-63.
27. Congenital Heart Disease, in *Atlas of Heart Diseases*, E. Braunwald and R. Freedom, Editors. 1997, Current Medicine.
28. Bilodeau JE. Retreatment of a patient with Marfan syndrome and severe root resorption. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010; 137:123-34.
29. Levy HP. Hypermobility Ehlers-Danlos Syndrome, in *GeneReviews*((R)), M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
30. Bowen JM, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:27-39.
31. Loeys BL, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010; 47:476-85.
32. https://www.clinicalkey.com/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-c1f7f4b9-77c7-46e4-b1b1-8701309084b9#treatment-heading-25. (son erişim tarihi: 14.10.2021).
33. <https://www.marfan.org/resources/professionals/management>. (son erişim tarihi: 14.10.2021).

Uzm. Dr. **Baki Doğan**
Prof. Dr. **Metin Özgen**

Musküler Distrofiler ve Metabolik Miyopatiler

Giriş

Musküler distrofiler ve metabolik miyopatiler kas güçsüzlüğü, kreatin kinaz yüksekliği ve elektromiyografide (EMG) miyopati bulgularına yol açarak inflamatuvar miyopatiler ile sık karışan hastalıklardır. Hatta pek çok durumda, inflamatuvar miyopatilerde tanıyı doğrulamak için kortikosteroid tedavisi sonrası kreatinin kinaz (CK) yüksekliğinin gerilemesi veya normal olması bile yardımcı olmayabilir. Bu hastalarda genellikle CK yüksekliği ile doktora başvurduğunda artık istirahate geçeceğinden bu hastalarda da CK yüksekliği gerileyecektir.

Çocuk yaşta veya erken gençlikte başlayan kas güçsüzlüğünde ve aile öyküsü olduğunda bu hastalıklar akılda tutulmalıdır. Öyküde çocukluk yılları iyi değerlendirilmeli ve uzun yıllardır olan kas güçsüzlüğü önemli ölçüde bu hastalıkları işaret eder. Yine egzersiz intoleransı, uzamış açlık veya soğuk maruziyeti ile miyoglobülinüri görülmesi, kardiyomiyopati, hepatomegali gibi iç organlarda tutulum bu hastalıklarda görülebilecek bulgular arasında yer alır.

A. Musküler Distrofiler

Kas distrofileri, hem çocukları hem de yetişkinleri etkileyen heterojen bir kalıtsal genetik kas hastalıkları grubudur. Otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı kalıtım gösteren 50'den fazla musküler distrofi tanımlanmıştır.¹ Başlıca tipleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Şekil 1'de ise en sık görülen musküler distrofilerin tutulum bölgeleri gösterilmiştir.

Farklı genlerdeki farklı mutasyonlar, farklı bir musküler distrofinin fenotipine neden olmaktadır. Hastalar değişik derecelerde disabilite ve değişik hızlarda progresyon gösterir. Genel özellikleri; serum CK düzeylerinde (hafif-orta veya ağır) yükselme ve iğne EMG'de miyopatik değişiklikler gözlenmesi şeklindedir.²

Günümüzde musküler distrofilerin birçoğunun tanısında, genetik analiz altın standarttır. Gen

ürünü olan proteinin bilindiği durumlarda ise, kas biyopsisinde immünohistokimyasal boyama veya immün-elektroforetik (Western blott) yöntemler kullanılarak tanı konulabilmektedir. Genetik tanı konulduktan sonra aileye danışmanlık vermek, aile içinde taşıyıcıları belirlemek ve prenatal tanı koymak önem arz etmektedir. Halen geni bulunamamış distrofiler mevcuttur. Bu grupta ise kas biyopsisi tanı açısından önemini korumaktadır. Biyopside distrofik kasın ana patolojik özellikleri; lif nekrozu, küçük rejenere lifler, santral çekirdek, bağ ve yağ dokusunda artmıştır.

Günlük pratikte kas distrofileri ağırlıklı olarak tuttukları kas grupları ve gösterdikleri diğer özellikler dikkate alınarak sınıflandırılabilir.

A.1. Kavşak Tipi Distrofiler

Başlangıçta ve ağırlıklı olarak ekstremitelerin kavşak kaslarını (proksimal) tutan distrofilerdir. Hastalar merdiven ve yokuş çıkma, yürüme, oturduğu yerden kalkma zorluğundan yakınırlar. Kavşak tipi distrofiler, genetik geçiş paterni ve etkilenen gen dikkate alınarak sınıflandırılmaktadır.

A.1.a. X'e bağlı resesif geçiş gösteren distrofiler (Distrofinopatiler)

Distrofinopatiler, en yaygın nöromusküler durumlar arasındadır ve tüm ırkları ve etnik kökenleri eşit olarak etkiler. Duchenne Musküler Distrofi (DMD) için doğumda prevalans yaklaşık 10.000 canlı erkek doğumda 2.9'dur ve dünya çapında Becker musküler distrofi için yaklaşık 10.000'de 0.5'tir.³ Distrofinopatiler, X kromozomu üzerinde bulunan distrofin DMD geninin delesyon, duplikasyon veya nokta mutasyonlarına bağlı olarak distrofin proteinindeki anormalliklerle ortaya çıkan hastalıklardır. X kromozomu üzerindeki konumu nedeniyle erkekler etkilenirken, kadınlar taşıyıcıdır.¹ Distrofinopatilerin klinik spektrumu, prototipik olarak ilerleyici kas zayıflığı, kardiyomiyopati, kas krampları

Tablo 1. Kas distrofileri

1. Kavşak Tipi		
X'e Bağlı Resesif Geçiş Gösteren Distrofiler (Distrofinopatiler)		
	Duchenne Musküler Distrofi	Distrofinin tamamen yokluğu
	Becker Musküler Distrofi	Distrofin az miktarda
Otozomal Dominant/Otozomal Resesif Limb-Girdle Musküler Distrofiler (LGMD)		
	LGMD1	Otozomal Dominant
	LGMD2	Otozomal Resesif
2. Özgün Zaaf Dağılımı ve Bulgular Gösteren Distrofiler		
Fasio-skapulo-humeral Distrofi		
Miyotonik Distrofi		
Emery-Dreifuss Kas Distrofisi		
Konjenital Kas Distrofisi		
Distal Kas Distrofisi		

ve miyalji şeklindedir. İskelet kasında bulunan distrofin miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Distrofin, subsarkolemmal kas zarının stabilitesini sağlayan en önemli proteindir. Bazı fonksiyonel distrofin proteinlerinin varlığı bile altta yatan kas hasarının şiddetini azaltır ve klinik olarak daha hafif bir fenotip gözlenebilir. Bu nedenle, distrofinopatide ilerleyici iskelet kası zayıflığının klinik spektrumu değişkendir.⁴ Distrofinin tamamen yokluğu DMD'ye yol açarken, kasta nispeten az miktarda distrofin bulunması bile Becker Musküler Distrofi (BMD) veya ara fenotip ile sonuçlanır. Bu yüzden en erken başlayan ve ağır seyreden distrofinopati DMD'dir. Bu hastalarda klinik tablonun progresyonu hızlıdır. Yürüme zorluğu, proksimal pelvik kasların zayıflığından kaynaklanır. Özellikle kalça ve diz ekstansörleri etkilenir. Kalça ekstansörlerinin (gluteus maksimus) zayıflığına bağlı lordoz ve diz ekstansörlerinin (kuadriseps) zayıflığına bağlı sık düşmeler gözlenir. Hastanın ayağa kalkabilmek için dizinden destek alarak kendi üzerine tırmanması tipiktir. Bu bulgu "Gowers işareti" olarak isimlendirilir. Hastalar genellikle 2. dekattan önce ambulasyonunu yitirir. Ancak son 20 yılda multidisipliner ekiplerin oluşturulmasıyla birlikte otuzlu yaşların sonlarına kadar yaşam süreleri uzamıştır.⁵

Daha geç başlayan (5-50 yaş) ve daha yavaş seyreden tipi Becker tipi kas distrofisidir (BMD). Becker musküler distrofisi olan hastalarda kas semptomları, izole kas kramplarından orta ila şiddetli iskelet kası güçsüzlüğüne kadar değişir. Distrofinopatilerin tümünde kardiyomiyopati gelişme riski yüksektir. İstirahat halindeki sinüs taşikardisi erken ve tutarlı bir bulgudur ve distrofinopatili genç erkek çocuklarda bile görülebilir.⁶ Kardiyak tutulumun şiddeti, Duchenne musküler distrofisini Becker musküler distrofisinden ayırt etmeye yardımcı olabilir. Becker musküler distrofisi olan hastalarda, DMD'ye kıyasla kardiyomiyopati dahil olmak üzere daha şiddetli kardiyak tutulum gözlenir. Her iki hastalıkta da

(hastalığın ileri evreleri hariç) CK çok yüksektir. Erkeklerde ayrıca kas zaafı olmaksızın miyalji-kramp sendromu, yalnızca CK yüksekliği, hafif bir miyopatinin eşlik ettiği kardiyomiyopati tabloları da görülebilir. Son zamanlarda DMD fenotipini öngören mutasyonu olup, 12-14'lü yaşlarda yürüyebilen hastalar gözlenmektedir. Semptomların şiddetindeki bu spektrum değişikliği genetik düzenleyicilerden kaynaklanmaktadır. Intermediate fenotip olarak sınıflandırılan bu hasta grubunda şu ana kadar SSPP1 (osteopontin) LTBP4 ve CD40'in genetik modifikasyonunda rol aldığı gösterilmiştir.⁷ Koryon villus biyopsisi ile bağlantı analizi yapılarak genetik tutulum gösterilebilir. Tedavisinde genel kabul gören kortikosteroiddir ve başlangıç dozu 0,75 mg/kg gün'dür. Dört ile yedi yaşları arasında başlanan kortikosteroidlerin, DMD'nin doğal seyrini olumlu yönde değiştirdiği gözlenmiştir. DMD'de şu anda iki ilaç, mutasyona özgü eteplirsene ve deflazakort Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Eteplirsene, Eylül 2016'da Duchenne kas distrofisi için onay alan ilk ilaçtır. Eteplirsene, diğer ismiyle Ekson-51 atlama terapisi ile anti-sens oligonükleotidleri kullanılır. Ekson atlanarak, okuma çerçevesi (frame-work) eski haline getirilir. Distrofinopatili bireylerin yaklaşık %14'ünde görülen mutasyon eteplirsene uygundur.^{6,8} Ataluren, Vamolorone (nucleer faktör-kappa B inhibitörü) ve gen transferi için kullanılan mini-mikro distrofinler ile ilgili çalışmalara devam etmektedir.⁹

A.1.b. Otozomal dominant/otozomal resesif Limb-Girdle musküler distrofiler (LGMD):

Limb-girdle musküler distrofiler, en yaygın görülen dördüncü genetik kas hastalığı grubudur. 2018 yılında her bir alt tipin ayırt edici klinik özellikleri, genom analizi yeniden yapılarak sınıflandırma tekrar düzenlendi. Bu distrofiler klinik olarak progresif kavşak tipi kas zaafı ile seyreder. Tipik özellikler sergilemediği için

LGMD'ler birçok hastalık grubu ayırıcı tanısında yer alır.¹⁰ Bunlar, distrofinopatiler (özellikle DMD-BMD mutasyonunu birlikte taşıyan kadın hastalar), fasiyoskapulohumeral musküler distrofi (özellikle minimal fasiyal güçsüzlüğü olan veya hiç olmayan), Emery-Dreifuss musküler distrofi, Pompe hastalığı, konjenital miyastenik sendromlar (özellikle bebeklikten sonra başlayanlar) ve herediter motor nöropatilerdir. Rabdomiyoliz ile başvuran hastalar, özellikle kreatin kinaz (CK) seviyeleri yüksek kalıyorsa, LGMD açısından genetik test yapılmalıdır. LGMD'nin romatoloji günlük pratiğinde de ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gerekir. İnflamatuvar miyopati (özellikle polimiyozit) tanısı ile takip edilen hastalar immünoşüpresif ve immünomodülatör tedaviye yanıt vermiyorsa, LGMD açısından genetik test yapılmalıdır. Kas biyopsisi inflamatuvar miyopatilerden ayırıcı net bulgular vermeyebilir. Çünkü bazı LGMD tiplerinde inflamatuvar hücreler biyopside görülebilir (özellikle LGMD2B, 2L, 2M ve 2N) (1). Ek olarak, genetik panel negatif sonuçlansa bile hastalar 3-hidroksi-3-metilglutaril ko enzimini tanıyan otoantikolar için de test edilmelidir.^{11,12} LGMD'lerin en sık görülen 2 formu vardır.

LGMD1: Otozomal genlerle ve dominant olarak geçer, hem kadınlarda hem de erkeklerde görülebilir. Miyopatik EMG ve yüksek CK değerleri gösterir. LGMD'ler de dahil olmak üzere hastalıklar. Genetik defektlerine göre bilinen 3 tipi, ayrıca henüz geni bulunmamış tipi (tipleri) vardır.

LGMD2: Otozomal genlerle ve resesif kalıtımla geçen, hem kadın hem de erkeklerde görülen kavşak tipi kas distrofileridir. Klinik tablonun ağırlığı büyük değişkenlikler gösterir. Bu değişkenlik aynı aile içindeki hasta bireylerin gösterdiği klinik bulgularda da görülür. Bir alt tipi, distal miyopatilerden biri (Miyoshi miyopatisi) ile alleldir. Genetik defektleri bilinen 11, ayrıca henüz bilinmeyen tipi/tipleri mevcuttur. Tedavisi destek ve rehabilitasyondur.

Özgün Zaaf Dağılımı ve Bulgular Gösteren Distrofiler

Fasiyo-skapulohumeral distrofi (FSHD)

FSHD popülasyona bağlı olarak 8.333'te 1'den 15.000'de 1'e kadar uzanan görülme sıklığına sahiptir.¹³ Adını etkilenen kaslardan alır. Bunlar fasiyal, skapulayı sabitleyen ve humerusu örten kaslardır (biceps ve triseps). FSHD, hızlı ilerleyen infantil veya erken başlangıçlı, yavaş ilerleyen genç-yetişkin başlangıçlı ve alellerin asemptomatik taşıyıcılarını içeren geniş bir klinik spektruma sahiptir.¹

Hastalığın yaygın olarak tanınan iki formu, FSHD tip 1 (FSHD1) ve FSHD tip 2'dir (FSHD2). FSHD1, hastalık popülasyonunun %95'ini kapsar ve otozomal dominant bir şekilde kalıtılır. Geriye kalan %5'lik kısım FSHD tip 2'dir. Dördüncü kromozomun q35 bölgesinde D4Z4 nokta mutasyonu sonucunda, inaktif olan bir transkripsiyon faktörü olan double homeobox 4'ün (DUX4) aşırı ekspresyonu olmasının FSHD'ye neden olduğu düşünülmektedir.¹⁴

Fasiyoskapulohumeral musküler distrofi, orbicularis oris'in asimetrik zayıflığı ile kendini gösterir. Serratus anterior, biceps, triseps, paraspinaller, rektus abdominis ve tibialis anterior etkilenen diğer kaslardır. İlerleyen evrelerde, kolların ve bacakların diğer kasları da dahil olabilir. Skapular fiksasyon kasları (rhomboidler ve serratus anterior) zayıftır, bu da skapulanın medial sınırının «kanatlanmasına» neden olur.¹⁵ Tibialis anteriorun zayıflığı düşük ayağa neden olur. Paraspinal ve abdominal kas zayıflığı lordoza ve çıkıntılı bir karına yol açar.¹⁶ Hastalar genelde bu kaslarda oluşan atrofi nedeniyle ortaya çıkan fonksiyon veya görüntü bozukluğu nedeniyle doktora başvurur.¹⁷ Klinik tablonun ağırlığı çok değişkendir, birçok zaman aynı aile içinde de büyük farklılıklar görülebilir. Ailedeki bazı bireyler zaaf ve atrofiden yakınırken, bazı bireylerde ancak dikkatli bir muayene ile

ortaya konabilen hafif yüz zaafı (göz kapaklarını iyi sıkamama, üst ve/veya alt dudakta hafif asimetri) ve/veya hafif skapula alata veya skapula fiksasyon bozukluğu (“humping”) bulunabilir. Bu nedenle asemptomatik aile bireylerinin de dikkatli bir klinik muayeneden geçirilmesi ve incelenmesi önemlidir. Bazı olgularda işitme kaybı ve retinitis pigmentosa da görülebilir. FSHD için ayırıcı tanılar arasında LGMD (özellikle uzuv-kuşak musküler distrofi tip 2A kalpaine bağlı skapular kanatlanma ile de işaretlenen mutasyonlar), Pompe hastalığı, mitokondriyal miyopati ve polimiyozit bulunur.

FSHD’li hastalarda kas kütlesini ve gücünü artırmak için önerilen rehabilitasyonlar dışında medikal tedavisi yoktur.

Miyotonik distrofi (MD)

Miyotonik musküler distrofiler (MD tip 1- MD tip 2), ilerleyici zayıflık, miyotoni ve erken başlangıçlı katarakt ile karakterize otozomal dominant bozukluklardır.¹ Miyotonik distrofi ilk olarak 1900’lerin başında Steinert tarafından tanımlanmıştır.¹⁸ MD tip 1’in prevalansı 1/2.500 olarak tahmin edilmektedir. Bu oran ile en yaygın görülen musküler distrofidir.¹⁹

Otozomal dominant geçiş gösteren ve sık rastlanan distrofilardan biri olan bu hastalık çocuklukta veya erişkin çağda başlar. Yüz-boyun kaslarında zaaf-atrofi ile karakterizedir. DM1, uzun parmak fleksörlerinde, yüz kaslarında ve ayak bileği dorsifleksörlerinde belirgin olmak üzere distal zayıflığa neden olur. Bu tutulum paterni ile birçok miyopatiden ayrılır. Miyotonik kasılmalar ise soğuk ve stres ile artarken, hareketle azalır. Fizik muayenede tenar bölgenin perküsyonu ile miyotonik kasılmaları kolaylıkla görülebilir.²⁰

Hastaların en çok rahatsızlık duyduğu semptom yorgunluk, uyku apnesi sendromu ve gün içinde sürekli uyku halinde bulunmaktır.²¹ Nöromusküler dışı sistem tutulumu görülebilir. Göz, kardiyak,

gastrointestinal, genitoüriner, endokrin gibi. Bunlar arasında en ciddi sonuçlar doğuran kardiyak (ileti defektleri) tutulumudur. Özellikle, progresif atriyoventriküler blok ani ölümlere yol açabilir.²² 50 yaşından önce çoğu miyotonik distrofi hastası katarakt geliştirir. Yüz kaslarındaki zayıflıktan dolayı korneal abrazyon gelişmesi de sık görülen oküler problemlerdendir. Kognitif etkilenme hiç olmayabileceği gibi, yürütücü ve visiospasyal işlevlerde belirgin bozulmalar görülebilir. Beyin MRG’de beyaz cevher lezyonları sıklıkla görülür.²³

Disfaji, dizarti ve reflü sıklıkla gözlenen GİS semptomları arasındadır. İnsülin direnci, hipogonadizm ve tiroid fonksiyon bozukları da görülebilir.²⁴ DM1 hastaları, genel anestezi kullanımı ile artan risk altındadır. Başlıca komplikasyonlar opiat ilaçlara aşırı duyarlılık, kas depolarize edici ajanlara karşı paradoksal bir reaksiyon ve mekanik ventilatörden ayrılmada zorluktur. Son çalışmalar MD hastalarında bazı kanser türlerinin (endometrial, testis, melanom, tiroid, kolorektal) görülme riskinin, normal popülasyona göre daha fazla olduğu göstermiştir.^{25,26} CK normal veya yüksek olabilir. EMG’de miyotonik boşalımalar dikkati çeker ve “dive-bomber” sesi tipiktir.²⁰ Genellikle miyojen tutulum bulguları da vardır. Kas biyopsisi distrofi ile uyumludur.

Tanı için altın standart serumda tri-tetranükleodit tekrarlarının DNA’da gösterilmesidir. MD tip 1’de moleküler biyolojik yöntemlerle 19. kromozomdaki protein kinaz geninde (DMPK) üçlü nükleotid (CTG) tekrarının artmış olduğu gösterilebilir ve bu kesin tanı koydurucudur. MD tip 2’de ise CNBP geninde CCTG tekrarı gözlenir.²⁷ Miyotoninin belirgin olduğu hastalarda meksiletin, fenitoin, karbamazepin, asetazolamid, steroid gibi ilaçlar yararlı olabilir. Başka sistem tutulumu varsa ona yönelik tedavi yapılır.

Emery-Dreifuss kas distrofisi (EDMD):

Emery-Dreifuss kas distrofisi (EDMD), erken çocukluk çağında ortaya çıkan kontraktür, daha geç kendini gösteren hafif kas zaafı ve kardiyak ileti kusurları ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır.²⁸ X'e bağlı resesif, otozomal dominant ve otozomal resesif kalıtılan ve şu ana kadar dört farklı gen üzerinde mutasyon saptanmıştır (emerin, lamin A/C, nesprin, domain genleri).²⁹

Emery-Dreifuss kas distrofilerde başlangıç neonatal dönem ile üçüncü on yıl arasındadır. Klinik tablo aynı aile içinde bile değişkenlik gösterir. Kontraktürler sırası ile aşıl tendonu, omurga ve dirseklerde belirginleşir.

EDMD'de belirtiler genellikle çocukluk çağında yürüme güçlüğü ile başlar. Muayenede tipik olarak psödohipertrofi olmadan simetrik kontraktürler ve güçsüzlük görülür. Bu güçsüzlük özellikle dirsekler, boyun arkası, paraspinal kaslar ve aşıl tendonunda erken oluşan kontraktürler ile birliktedir. Daha sonra buna eklenen ve çoğunlukla geri planda kalan kas zaafı, hastadaki hareket zorluğunun ana sebebi değildir. Kontraktürler zaaftan daha sakatlayıcıdır. Deltoidler genellikle korunur. Üst ekstremitelerde en sık tutulan kaslar biceps ve trisepstir. Alt ekstremitelerde başlıca distal kaslar tutulur.³⁰

CK normal veya yüksek bulunur. EMG'de miyojen değişikliklerin yanı sıra nörojen potansiyeller bulunabilir. Kas biyopsisi miyopati veya distrofi ile uyumludur. İmmün histokimya ile emerinin eksikliği veya otozomal formlarında lamin A/C eksikliği gösterilebilir. Kardiyak incelemelerde atriyal paraliziye kadar varabilen ve genellikle atriyal kaynaklı olan ileti kusurları bulunur. EDMD kardiyak açıdan en sık ileti sistemini etkiler ve genç hastalarda ani ölümlerin birinci nedenidir. Görülen kardiyak patolojiler başlıca taşikardi, bradikardi, atriyal

ritim bozuklukları ve paralizileri, AV ileti defektleri ve kardiyomiyopatidir (CMP). Kalp pili takılması aritmiye bağlı ölümleri önlemede hayat kurtarıcıdır. Emery-Dreifuss kas distrofili hastaların normal miyokard dokusu zamanla sırası ile atrium, A-V nod ve ventriküler olmak üzere fibröz ve adipöz doku ile yer değiştirir.³¹ EDMD kalp yetmezliği kliniği dilate CMP bağlıdır ve görülme oranı diğer X'e bağlı resesif kas distrofilerden (Duchenne/Becker MD) daha sıktır. Genetik analizde X kromozomu uzun kolundaki EMD geninde mutasyonlar (emerinin eksikliğinden sorumlu), otozomal formlarında ise birinci kromozomdaki LMNA geninde mutasyonlar (lamin A/C eksikliğinden sorumlu) bulunur.¹ Tedavide 'pacemaker' takılmasını gerektirebilen kardiyak tedavi en önemli yeri tutar.

Konjenital kas distrofisi (CMD)

Konjenital miyopatiler ve konjenital miyopatiler; hipotoni, ilerleyici kas zayıflığı ve distrofik veya miyopatik özellikleri ile heterojen bir hastalık grubudur. Çoğu durumda, konjenital distrofiler, kas hücre dışı matriksinin bileşenlerinin bozulmasından ve sarkolemmal membran ile etkileşiminden kaynaklanır.

Bebeklik dönemi içinde başlayan bu distrofilerin klinik plandaki ortak özelliği, diğer distrofilerde de görülen kas zaafı yanında, genellikle hipotoni ama hemen daima kontraktürlerle seyretmesidir. Konjenital kas distrofisi ve konjenital miyopati şüphesi olan çocuklarda ayırıcı tanı klinik özellikler, başlangıç yaşı ve kalıtım paterni ile şekillenir.³²

İnfanlarda hipotoni etiyolojileri çeşitlidir ve hem nöromusküler hem de nöromusküler olmayan hastalıkları içerir. Bebeklerde hipotoninin nedenleri karmaşık olabilir; bununla birlikte, ensefalopati, nöbet veya anormal hareketler, bebeklerde periferik değil, merkezi bir etiyolojiyi akla

getirir. Klinik özellikler ayırıcı tanıyı daraltmaya yardımcı olabilir, ancak nadiren tek başına tanı koydurucudur. Histopatolojik özellik non-spesifik miyopati veya distrofi bulguları ile birlikte çok artmış bağ dokusundan oluşur. CK orta veya yüksek değerlerdedir. EMG miyopatiktir. Bazı tiplerinde santral sinir sistemi ve gözler de tutulabilir.

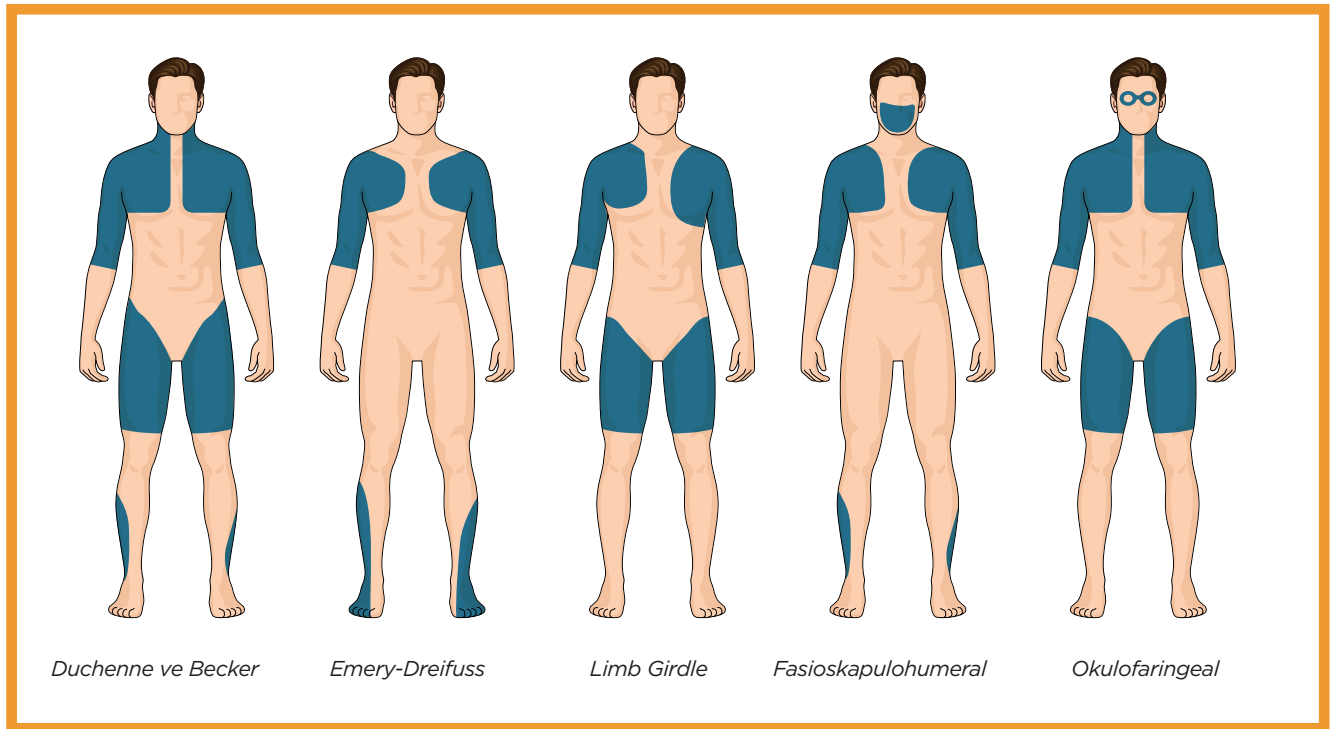
Ağır seyirli bir tipi otozomal resesif kalıtmı ve 9q31-q34 bölgesindeki fukutin geni mutasyonları ile ortaya çıkar (Fukuyama CMD). Bu tipte genetik tabloya mental retardasyon, epileptik nöbetler, MRG lezyonları gibi santral sinir sistemi bulguları, bazen göz tutulumu eşlik eder. Klinik özellikler, görüntüleme ve biyopsi gibi yardımcı testlerin bir kombinasyonu, spesifik genetik testleri yönlendirebilir.

LAMA2 ile ilişkili (merosin eksikliği) musküler distrofi, vakaların üçte birini oluşturan konjenital musküler distrofinin en yaygın şeklidir.³³ Otozomal

resesif geçişli bir başka tipi 6q22 bölgesindeki merozin (Laminin 2) geni mutasyonları ile ortaya çıkar. Bu tipte kraniyal MR bulguları vardır. ancak hastada mental retardasyon görülmez. Hastalığın seyri ve klinik tablonun ağırlığı rezidüel merozin miktarı ile orantılıdır.³⁴ Henüz geni bilinmeyen ve “okült” veya “saf” tip olarak bilinen bir başka alt grupta ise mental retardasyon ve kraniyal MR bulguları görülmez, seyir selimdir. Yine kasla birlikte göz ve santral sinir sistemini tutan kas-göz-beyin (Muscle-Eye-Brain--MEB) sendromu, CMD+integrin-7 mutasyonları veya başka bulgular gibi değişik alt grupları mevcuttur.

Yenidoğan döneminde yüz zayıflığı, pitozis ve oftalmoparezi şiddetli konjenital miyopatide sık görülen özelliklerdir. Sentronükleer veya nemalin miyopati olasılığını düşündürür.³⁵

Kollajen VI ile ilişkili ve α -dystroglikan ile ilişkili konjenital musküler distrofi ise diğer sık görülen konjenital distrofilerdir. Kollajen VI ile ilişkili



Şekil 1. Kas distrofilerinde başlıca kas tutulum bölgeleri³

musküler distrofi, klinik olarak oldukça spesifik prezente olur. Distal eklem hiperlaksitesi ve proksimal eklem kontraktürleri ile kendini gösterir. Keloid skarları ve distal gevşekliği olan hiperkeratoz piliaris gibi cilt değişikliklerinin varlığı, biyopsi veya görüntüleme testleri olmadan bile kollajen VI ile ilişkili kas distrofisini düşündürülebilir.³⁶ Konjenital musküler distrofi önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanır.

Distal kas distrofisi

Kaslarda güçsüzlükten ön kol ve alt bacak bölgeleri etkilenir. Bununla birlikte, ilerleyen yıllarda tüm vücut tutulumu görülebilir.

Metabolik Miyopatiler

Farklı metabolik miyopatilerin beklendiği üzere farklı belirti, bulgu ve laboratuvar anormallikleri vardır. Çoğu kas dokusunda enerji açığı ortaya çıkartan ya da yıkılamayan bazı maddelerin birikimi sonucu oluşmaktadır. Yine çoğunluğu dinamik semptomlara sahiptir. Egzersiz intoleransı veya egzersiz ile ortaya çıkan kas ağrıları veya kramplar ile kendisini gösterir.³⁷⁻³⁹ Bununla birlikte, bazıları progresif kas güçsüzlüğü (özellikle de inflamatuvar miyopatilere benzer şekilde proksimal kaslarda) ile seyredebilir. Yine bazı miyopatiler hem dinamik hem statik bulgular gösterebilmektedir.

Hem yetişkinlerde hem de çocuklarda tekrarlayan miyoglobülinürinin en yaygın metabolik nedeni karnitin palmitoilttransferaz 2 eksikliğidir.³⁷

Glikojen Depo Hastalıkları

Glikojen depo hastalıkları (Tablo 2) kalıtsal bozukluklar olup, başlangıç yaşı doğumdan yetişkinlik dönemine kadar değişebilmektedir. Glikojen metabolizması bozukluğu sonucu ortaya çıkan miyopati hastalarında semptomlar genellikle kısa süreli izometrik egzersizler veya uzun süreli daha hafif egzersizlerle ortaya çıkmaktadır. Akut

kas yıkımı olabilmekte, miyoglobülinüri, kramp ve kaslarda şişliklere yol açabilmektedir.^{40,41}

Glikojenin yıkılamaması hipoglisemiye, karaciğerde birikimine, karaciğer fonksiyonlarında bozulmaya ve hepatomegaliye neden olmaktadır. Büyük kas grupları tutulumu nedeniyle motor gelişim gecikebilir. Periferik nöropati, kardiyak tutulum, hemolitik anemi, sarılık, motor nöropati, duyuşal nöropati, mental retardasyon, nörojenik mesane enzim defektine göre gelişebilecek bulgular arasında yer almaktadır.

Başlıca semptom ve bulgular egzersiz intoleransı ve tekrarlayan miyoglobülinüri ile ilişkilidir. Glikojen depo hastalığı olanlar genellikle egzersiz esnasında çabuk yorulmaktan daha az, egzersiz sonrası kas katılığından yakınırlar. Bazı hastalarda egzersiz ile kas semptomları geliştiğinde, kısa bir dinlenme ile 'ikinci rüzgar' denen egzersiz toleransında artış görülebilmektedir.⁴²

Glukoz veya lipid alımı da ikinci rüzgarı uyatabilmektedir.⁴³ Bazılarında ise glukoz ve lipid alımı durumu daha da kötüleştirir (ör; fosfofruktokinaz eksikliği).⁴⁴

Lipid Metabolizması Hastalıkları

Lipid metabolizması bozukluklarına bağlı kas hastalıklarında (Tablo 3) semptomları açığa çıkaran bazı durumlar şöyledir; enfeksiyon, ateş, uzamış ya da yoğun egzersiz, uzamış açlık. Kas krampları, kontraktür ve ikinci rüzgar bu hastalarda görülmez.

Başlıca 4 klinik ve laboratuvar bulgusu vardır;

1. Yağ oksidasyonu yapan dokuların tutulumu (kalp, kaslar ve karaciğer)
2. Tekrarlayan hipoketotik hipoglisemi atakları
3. Açığa bağlı metabolik dekompanseasyon
4. Plazma ve doku karnitin konsantrasyonlarındaki değişiklikler⁴⁵

Kreatin kinaz düzeyleri normal ya da hafif yüksek olabilir. Yoğun egzersiz ve açlık durumlarında rabdomiyoliz gelişebilir ve serum CK düzeyleri çok yüksek saptanabilir. Uzamış açlık veya yoğun egzersiz durumlarında iskelet kası, kalp ve karaciğerde glukoz ve glikojen deposu tükenir. Bu organlarda, yağ asitleri enerjinin başlıca kaynağıdır. Ancak bu hastalarda metabolik bloklar nedeniyle bu yağ asitleri enerji ortaya çıkarmak için metabolize edilemez. Böylece oluşan bu yağ asitleri progresif olarak hücre metabolizmasından trigliserid olarak depolanır ve miyopatiyi başlatır. Kas biyopsisinde, kas lifleri içinde lipid birikiminin gösterilmesi bu grup hastalıklarda tanı koydurur. Bazı tiplerde lipid birikimi görülemeyebilir. Lipid birikiminin nedenini anlayabilmek için dokuda biyokimyasal olarak enzim düzeyi saptamak gereklidir. Bazı tiplerde genetik inceleme yapılabilir.

Lipid metabolizması hastalıklarında, açlık durumlarında artışı gördüğümüz keton cisimcikleri üretilmez. Serbest yağ asitleri/keton cisimcikleri oranı normalde 1/1 iken, bu hastalarda 2/1 saptanabilmektedir ve bu hastalıkları yüksek derecede işaret etmektedir.³⁸

Serum karnitin düzeyleri metabolik defekte bağlı olarak değişmektedir.

Lipid metabolizması bozukluklarına bağlı miyopatilerin bugün kalıcı kesin tedavileri yoktur. Karnitin eksikliğinde 3 g/gün karnitin verilebilir. Elektron transfer flavoprotein (ETF) defektleri riboflavin (B2 vitamini), koenzim-Q (CoQ10) eksikliği ise CoQ10 tedavisine dramatik yanıt vermektedir. Kardiyomiyopati ve ensefalopatiyi engellemeye ve iyileştirmeye çalışmak tedavilerin önemli bir amacıdır. Hastaların hastalıkları hakkında bilgilendirilmesi ve rabdomiyolize yol açan açlık, oruç, aşırı egzersiz gibi aktivitelerden uzak durulması hastalık progresyonunu yavaşlatabilir.

Mitokondriyal Bozukluklar

Kalıtsal ya da edinsel olabilir. Egzersiz intoleransı mitokondriyal hastalıkların en sık bulgusudur.⁴² Egzersiz intoleransı kas zayıflığından daha şiddetlidir. Bu hastalarda istirahatde de laktik asidoz artmıştır. Bu nedenle kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyalji tanıları alabilirler.⁴³ Hücrelerde en önemli ve başlıca enerji üretim yerleri mitokondrilerdir. Bu nedenle, en çok etkilenen dokular, enerji gereksinimi en çok olan dokulardır; iskelet kasları, kalp, düz kaslar, retina ve beyin.

Miyoglobülinüri ve Rabdomiyoliz

475 hastalık bir çalışmada⁴⁶ rabdomiyolizin en sık nedeni ekzojen toksinler olarak saptanmıştır; alkol, uyuşturucular ve ilaçlar. Tedavi amaçlı ilaçlardan rabdomiyolize neden olanlar ise antipsikotikler, statinler, zidovudin, kolşisin, selektif serotonin reuptake inhibitörleri ve lityum olarak saptanmıştır. Rabdomiyolize neden olan diğer bazı durumlar travma, nöbet, immobilitate, kritik hastalık miyopatisi, egzersiz, sıcak/dehidrasyon ve hipotermi olarak bu çalışmada belirlenmiştir. Bu çalışmada ancak %10 hastada miyopati ve metabolik kas hastalıkları saptanmıştır.

191 çocuk hasta içeren 4. basamak bir hastaneden yapılan çalışmada,⁴⁷ rabdomiyolizin en sık nedenleri ise viral miyozit (%38), travma (26) ve bağ dokusu hastalıkları (%5) olarak belirlenmiştir

Metabolik Miyopatilere Tanısal Yaklaşım

Metabolik miyopatiler gündeme geldiğinde hastalar dinamik (ör: egzersiz intoleransı, ikinci rüzgar, uzamış açlıkla ilişkili semptomlar, akut geçici güçsüzlükler, rabdomiyoliz) ve statik (kalıcı kas güçsüzlüğü, nöropati, kardiyomiyopati) semptomlar açısından sorgulanmalıdır.

Öncelikle, benzer klinik şüpheyi yol açan diğer nedenler (ör: ilaçlar ve diğer toksik nedenler, egzersiz, viral miyozitler, travma, alkol gibi) dışlanmalıdır.

Metabolik miyopati tanısına giden yol hasta yaşı, aile öyküsü, ön kol iskemik egzersiz testi, histopatoloji ve laboratuvar tetkiklerini içermektedir.

Tablo 2. Glikojen depo hastalıkları

	<i>Etkilenen Doku</i>	<i>Enzim Defekti</i>	<i>Başlıca Klinik</i>
<i>Von Gierke Hastalığı (Tip 1)</i>	<i>Karaciğer, bağırsak, böbrek</i>	<i>Glukoz-6-fosfataz</i>	<i>Hepatomegali, hipoglisemi, obezite, hipotoni</i>
<i>Pompe Hastalığı (Tip 2)</i>	<i>Karaciğer, kas, kalp</i>	<i>Lizozomal α-glukozidaz</i>	<i>Kalp yetmezliği</i>
<i>Forbes Hastalığı (Tip 3)</i>	<i>Karaciğer, kas</i>	<i>Amilo-1, 6-glukozidaz</i>	<i>Hepatomegali, hipoglisemi, obezite, hipotoni</i>
<i>Andersen Hastalığı (Tip 4)</i>	<i>Karaciğer</i>	<i>1, 4-α alfa glukan</i>	<i>Gelişme geriliği, hepatomegali, siroz</i>
<i>McArdle Hastalığı (Tip 5)</i>	<i>Kas</i>	<i>Fosforilaz</i>	<i>Kas krampları</i>

Tablo 3. Lipid depo hastalıkları

	<i>Etkilenen Doku</i>	<i>Enzim Defekti</i>	<i>Başlıca Klinik</i>
<i>Karnitin eksikliği</i>	<i>SLC22A5</i>	<i>Erken başlangıç: Hipotoni, hepatomegali, ensefalopati, Geç başlangıç: Miyopati, kardiyomiyopati</i>	<i>Kas, karaciğer</i>
<i>Çoklu açıl-CoA dehidrogenaz eksikliği</i>	<i>ETFA, ETFB, ETFDH</i>	<i>Neonatal başlangıç: Konjenital anomali, hipotoni, hepatomegali, ensefalopati, kardiyomiyopati Geç başlangıç: Miyopati, hepatomegali, ensefalopati, epizodik metabolik kriz</i>	<i>Kas, karaciğer</i>
<i>İhtiyozisli nötral lipid depo hastalığı</i>	<i>ABHD5</i>	<i>İhtiyozis, miyopati, hepatomegali, intestinal ve oftalmolojik bulgular, işitme kaybı, mental retardasyon kısa boy, mikrosefali</i>	<i>Kas ve çeşitli dokular</i>
<i>Miyopatili nötral lipid depo hastalığı</i>	<i>PNPLA2</i>	<i>Miyopati ve kardiyomiyopati</i>	<i>Kas ve çeşitli dokular</i>

Kaynaklar

1. Pasnoor M. and Dimachkie MM. Approach to muscle and neuromuscular junction disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(6):1536-63.
2. Koutsoulidou A. and Phylactou LA. Circulating biomarkers in muscular dystrophies: disease and therapy monitoring. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2020.
3. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscular disorders*. 1991;1(1):19-29.
4. Brandsema JF. and Darras BT. Dystrophinopathies. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*. 2020:413-36.
5. Cotton SM, et al. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2005;47(4):257-65.
6. Vickers NJ. Animal communication: when i'm calling you, will you answer too? *Current biology*. 2017;27(14):R713-R5.
7. Thomas TO, et al. Correlation of heart rate and cardiac dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatric cardiology*. 2012;33(7):1175-9.
8. Mendell J, et al. Eteplirsen Study Group and Telethon Foundation DMD Italian Network. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2016;79(2):257-71.
9. Guiraud S. and Davies KE. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Current opinion in pharmacology*. 2017;34:36-48.
10. Wicklund MP. The limb-girdle muscular dystrophies. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(6):1599-618.
11. Mohassel P, et al. Anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase necrotizing myopathy masquerading as a muscular dystrophy in a child. *Muscle & nerve*. 2017;56(6):1177-81.
12. Mohassel P. and Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. *Journal of neuromuscular diseases*. 2018;5(1):11-20.
13. Solcà M, et al. Heartbeat-enhanced immersive virtual reality to treat complex regional pain syndrome. *Neurology*. 2018;91(5):e479-e89.
14. Sarfarazi M, et al. Regional mapping of facioscapulohumeral muscular dystrophy gene on 4q35: combined analysis of an international consortium. *American journal of human genetics*. 1992;51(2):396.
15. Jurkiewicz M, et al. Somatosensory cortical atrophy after spinal cord injury: a voxel-based morphometry study. *Neurology*. 2006;66(5):762-4.
16. Wohlgemuth M, et al. Respiratory function in facioscapulohumeral muscular dystrophy 1. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27(6):526-30.
17. Leung DG, et al. Wagner KR, Jacobs MA. Whole body magnetic resonance imaging evaluation of facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Muscle & nerve*. 2015;52(4):512-20.
18. Harper P, et al. *Myotonic Dystrophy*, 3rd edn. London: Saunders. 2001.
19. Suominen T, et al. Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *European journal of human genetics*. 2011;19(7):776-82.
20. Logigian EL, et al. Severity, type, and distribution of myotonic discharges are different in type 1 and type 2 myotonic dystrophy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2007;35(4):479-85.
21. Bode R, et al. Patient-Reported Impact of Symptoms in Myotonic Dystrophy Type 2 (PRISM-2). *Neurology*. 2015; 85(24): 2136-46.
22. Johnson NE, et al. Relative risks for comorbidities associated with myotonic dystrophy: A population based analysis. *Muscle & nerve*. 2015;52(4):659-61.
23. Meola G, et al. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2007;36(3):294-306.
24. Heatwole CR, et al. Laboratory abnormalities in ambulatory patients with myotonic dystrophy type 1. *Archives of neurology*. 2006;63(8):1149-53.
25. Gadalla SM, et al. Cancer risk among patients with myotonic muscular dystrophy. *Jama*. 2011;306(22):2480-6.
26. Gadalla SM, et al. Quantifying cancer absolute risk and cancer mortality in the presence of competing events after a myotonic dystrophy diagnosis. *PLoS one*. 2013;8(11):e79851.

27. Ashizawa T, et al. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurology: Clinical Practice*. 2018;8(6):507-20.
28. Holaska JM. and Wilson KL. Multiple roles for emerin: Implications for Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology: An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2006;288(7):676-80.
29. Puckelwartz M. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Handbook of clinical neurology*. 2011;101:155-66.
30. Carvalho AA, et al. Emery-Dreifuss muscular dystrophy: anatomical-clinical correlation (case report). *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2000;58(4):1123-7.
31. Verhaert D, et al. Cardiac involvement in patients with muscular dystrophies: magnetic resonance imaging phenotype and genotypic considerations. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(1):67-76.
32. Fardeau M. and Desguerre I. Diagnostic workup for neuromuscular diseases. *Handbook of clinical neurology*. 2013;113:1291-7.
33. Laforêt P, et al. Diagnostic assessment and long-term follow-up of 13 patients with Very Long-Chain Acyl-Coenzyme A dehydrogenase (VLCAD) deficiency. *Neuromuscular Disorders*. 2009;19(5):324-9.
34. Bönnemann CG. and Mathews KD. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies: Consensus on the state of the art. 2014.
35. North K, et al. International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(2):97-116.
36. Brinas L, et al. Early onset collagen VI myopathies: Genetic and clinical correlations. *Annals of neurology*. 2010;68(4):511-20.
37. www.uptodate.com (son erişim tarihi: 10.10.2021).
38. Tein I. Metabolic myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 1996; 3:59.
39. Darras BT. and Friedman NR. Metabolic myopathies: a clinical approach; part I. *Pediatr Neurol* 2000; 22:87.
40. Berardo A, et al. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10:118.
41. Haller RG. and Vissing J. Spontaneous “second wind” and glucose-induced second “second wind” in McArdle disease: oxidative mechanisms. *Arch Neurol* 2002; 59:1395.
42. Berardo A, et al. A diagnostic algorithm for metabolic myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10:118.
44. Haller RG. and Lewis SF. Glucose-induced exertional fatigue in muscle phosphofructokinase deficiency. *N Engl J Med* 1991; 324:364.
45. Hale DE. and Bennett MJ. Fatty acid oxidation disorders: a new class of metabolic diseases. *J Pediatr* 1992; 121:1.
46. Melli G, et al. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84:377.
47. Mannix R, et al. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics* 2006; 118:2119.

Uzm. Dr. **Tülay Omma**
Doç. Dr. **Ahmet Omma**

Paget Hastalığı

Karışan Klinik Bulgular

- Karışan Klinik Bulgular
- Bel-kalça ağrısı
- Artralji
- Yaygın ağrı

Karışan Laboratuvar Bulguları

- Ürik asit yüksekliği

Tanısal İpuçları

- Spontan kırıklar
- Alkalen fosfataz yüksekliği
- Rutin grafilerde uzun kemiklerde eğilmeler, vertebralarda çökme kırıkları

Vaka Sunumu

43 yaşında erkek hasta. 10 yıldır bel ve kalça ağrısı şikayeti mevcut. Ağrılarının hem istirahatle hem de egzersizle arttığını ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile bir miktar azaldığını ifade etmekteydi. Sistem sorgulamasında: Ateş ve kilo kaybı tanımlamıyordu, halsizlik ve yorgunluk şikayeti vardı. Raynaud fenomeni, ağız-göz kuruluğu, fotosensitivite, malar raş, oral aft, genital ülser, artrit veya artrit öyküsü, psöriyazis, uzamış ishal, tekrarlayan karın ağrısı ve göz bulgusu yoktu. Sigara ve alkol kullanmıyordu. Özgeçmişinde; 10 yıldır sağ temporal bölgede ağrısı olduğunu ve migren tedavisi aldığını, 2 defa sinüzit operasyonu geçirdiğini, 5 yıl önce sağ talusta spontan fraktür olduğunu ve istirahatle düzeldiğini belirtmekteydi. Soy geçmişinde; özellik yoktu. Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, şuuru açık, koopere, oryante idi. Vücut ısı: 36.9°C, Tansiyonu 110/70 mmHg, nabız 100 atım/dk, solunum, dolaşım ve abdomen muayenesi normaldi ve organomegali yoktu. İskelet sistemi muayenesinde; kalça eklem açıklığı normal, iki taraflı FABERE ve FADIR manevraları normaldi. Sakroiliak eklem kompresyon testi pozitif. Tüm lomber ve dosal vertebralarda derin palpasyonla hassasiyet tanımlıyordu. Laboratuvar tetkiklerinde kemik turnover göstergelerinden alkalen fosfataz (ALP), deoksipridinolin ve pridinolin değerleri yüksek saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastanın laboratuvar bulguları

WBC (x10 ³ /µL)	8.7 (4.8-10.8)
Hemoglobin (g/dL)	13.6 (14-18)
Trombosit (x10 ³ /µL)	379 (130-400)
ESH (mm/saat)	21 (0-20)
CRP (mg/L)	3 (0-5)
ANA	Negatif
ALT (U/L)	15 (< 50)
AST (U/L)	19 (< 50)
GGT (U/L)	31 (< 55)
ALP (U/L)	1518 (< 120)
Kemik Alkalen fosfataz (%)	95.9 (30-70)
Osteokalsin (ng/dL)	33.5 (1.5-15)
PSA (ng/mL)	0.5 (<2)
Total bilirubin (mg/dL)	0.4 (0.1-1.2)
Ca (mg/dL)	9.1 (8.5-10.3)
BUN (mg/dL)	13.5 (6-20)
Kreatinin (mg/dL)	0.9 (0.5-0.9)
HLA B27	Negatif
24 saatlik idrar	
Kalsiyum (mg/gün)	189 (100-300)
Fosfor (mmol/gün)	30 (12.9-42.7)
Deoksipridinolin (pmol/µmol cr)	52.9 (4-19)
Pridinolin (pmol/µmol cr)	286 (20-61)

Sakroiliak grafisinde eklem aralığı normal olmakla birlikte, yaygın skleroz saptandı. Yine lomber grafide yaygın sklerozu vardı. Lomber ve sakroiliak MR'de Paget ile uyumlu yaygın tutulum saptandı. Tüm vücut kemik sintigrafisinde kraniyum sağ posterolateral alanda, tüm vertebral kolonda, her iki skapula ve omuz ekleminde, sol iliak kanat ve asetabular çatıda daha belirgin olmak üzere her iki hemipelviste ve sol femurun proksimal yarısında, her iki femurun distal kesiminde artmış aktivite tutulumları saptandı (Resim 1). Tüm bu bulgularla Paget hastalığı tanısı konulan hastaya alendronat 40 mg/gün başlandı.



Resim 1. Hastanın tüm vücut kemik sintigrafisindeki artmış aktivite tutulumları

Özet

Osteitis deformans olarak da bilinen Paget hastalığı, kemik değişikliklerinin litik, blastik ve karışık fazlarını içeren artmış kemik döngüsüyle karakterize, osteoporozdan sonra en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Hastalığın patogeneğinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Kafatası, vertebra ve uzun kemiklerin yanı sıra pelvisi de etkileyebilmektedir. Direkt grafide kemikte asimetrik kortikal kalınlaşma ve skleroz görülmektedir. Tutulan kemiğe göre baş-boyun ağrısı, sırt ve kalça ağrısı olabilmektedir. Özellikle kalça ve diz eklemi gibi bölgelerde sekonder artroza neden olabilmektedir. Kalça ve sırt ağrısı bazen istirahatle de olabilmekte, özellikle spondilartitlerin ayırıcı tanısında özellik arz etmektedir. Bazen sekonder artroz nedeniyle artroplastiye kadar giden kemik deformitelerine neden olabilmektedir. Tanıda anamnez, fizik muayene ve aile öyküsü önemlidir. Tedavide analjezi amaçlı NSAİİ'ler ile birlikte diğer analjezikler, intravenöz zolendronik asit veya oral alendronat veya risedronat gibi bifosfonatlar kullanılmaktadır. Bifosfonatların kontrendike olduğu durumlarda denosumab da kullanılabilir. Romatoloji pratiğinde özellikle bel-kalça ve sırt ağrısı sorgulaması yaparken veya kalça ve diz artrozu nedeniyle artroplasti operasyonu planlanan hastalarda gereğinde alkalen fosfataz (ALP) tetkiki istenmeli ve kemiğin paget hastalığı akılda bulundurulmalıdır.

Giriş

Paget hastalığı (osteitis deformans-PH), lokalize bir kemik yeniden şekillenme bozukluğudur ve osteoporozdan sonra en sık görülen ikinci kemik hastalığıdır. İlk kez 1876'da Sir James Paget tarafından tanımlanan hastalığın önceleri yaşa bağlı fokal kemik metabolizması bozukluğu olduğuna inanılıyordu, ancak daha sonraları birçok kemiği tutabildiği, kemik remodeling hızının artmasıyla beraber bir veya birden fazla

bölgede kemiğin aşırı büyümesiyle etkilenen kemiğin bütünlüğünün bozulmasına neden olduğu saptandı. Hemen hemen her kemiği tutma ihtimali olsa da en sık pelvis, omurga, kafatası ve femur, tibia gibi uzun kemiklerde etkilenme görülür.¹

Epidemiyoloji

PH erkeklerde (1.4:1) ve bazı etnik gruplarda ve beyazlarda daha yaygındır. İnsidansı yaşla birlikte artmakla beraber, tipik olarak 55 yaşından sonra görülür. Genel olarak prevalansı 50 yaş üstü yetişkinlerde %0.3-3 iken, etkilenen coğrafi bölgeye göre %2,3-9 arasında değişir.^{2,3} Fransa, İspanya, İtalya ve Birleşik Krallık gibi Avrupa ülkelerinde ve Avustralya, Yeni Zelanda, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada gibi Avrupa kökenli insanların göç ettiği ülkelerde yaygındır.⁴ İskandinav ülkeleri, Hindistan ve Asya ülkelerinde nadirdir. Hastalığın hem coğrafi hem de ailesel kümelerinin tanınması, hem çevresel hem de genetik nedenlerin araştırılmasına yol açmıştır. Bir veya daha fazla genetik mutasyon yoluyla Kuzeybatı Avrupa'da ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. PH'nin bazı ülkelerde sekizinci dekatta kadınların %5'ini ve erkeklerin %8'ini etkilediği gösterilmiştir. Tutulan kemik bölgelerindeki heterojenite nedeniyle epidemiyolojik çalışmalarda daha çok ALP gibi kemik döngüsü belirteçleri kullanılmıştır.

Patogenez ve Genetik

PH'nin patogenezinde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Hastalığın ailesel ve coğrafi popülasyon kümelenmesi vardır. PH öyküsü olan ailelerde yaygın olarak görülür ve otozomal dominant geçiş ile uyumlu aileler tanımlanmıştır. Hastaların %15-30'unda aile öyküsü bulunmakla birlikte, birinci derece yakınlarında hastalık riski yedi kat artmıştır.⁵ Ailesel PH olan bireylerde sporadik olanlara göre daha erken başlangıç, daha fazla iskelet tutulumu, deformite ve fraktür gözlenir.⁶

Son genom-wide çalışmalarında, colony stimulating factor-1 (CSF1), Receptor activator of nuclear factor κ B(RANK), Promyelocytic Leukemia (PML) varyantları dahil olmak üzere PH için birçok duyarlı lokus tanımlamıştır.⁷ PH'ye bağlı en sık mutasyonlar, ubikuitin bağlayıcı protein, sekestazom-1, SQSTM1/p62'yi kodlayan gendedir. SQSTM1'deki mutasyonlar, en sık görüleni P392L mutasyonu olmak üzere, ailesel PH olan hastaların %30'unda meydana gelir.⁸ SQSTM1 gen mutasyonları, daha erken başlangıç yaşı ve daha yaygın cerrahi ve bifosfonat tedavisi gerektirme gibi hastalık şiddeti bulgularıyla ilişkilendirilmekle birlikte, hastaların klinik fenotipi değişkendir. Sekestazom-1, NF κ B sinyal yolunda önemli bir rol oynar.

Genetik nedenlere ek olarak, patogenezde çevresel faktörlerin de rolü olduğu öne sürülmüştür. Uzun süredir PH'nin kronik bir paramiksovirus enfeksiyonundan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Rebel ve arkadaşları Paget hastalarının osteoklastlarında paramiksovirus nükleokapsidlerine benzeyen nükleer ve daha az olarak da sitoplazmik inklüzyonların bulunduğunu ultrastrüktürel çalışmalarda göstermiştir.⁹ Mills ve arkadaşları ise kızamık nükleokapsid antijeni olduğunu bildirmiştir.¹⁰ Bazı örneklerde ise hem kızamık virüsü hem de solunum sinsiyal virüsü nükleokapsid proteinleri immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir. Ayrıca osteoklastların canine distemper virüsü (CDV) nükleokapsid transkriptini eksprese ettiği de bildirilmiştir.¹¹ Hem in vitro hem de in vivo olarak kızamık virüsünün patofizyolojik rolü olduğu gösterilmiştir.¹²

Transgenik farelerde osteoklastlarda MVNP gen mutasyonu olan farelerin %29'unda Paget benzeri lokalize kemik lezyonları geliştirdiğini, oysa MVNP ve SQSTM1P392L mutasyonunun her ikisini de eksprese eden farelerde daha şiddetli

lezyonlar geliştiği bildirilmiştir.¹² Son zamanlarda, Teramachi ve arkadaşları MVNP, SQSTM1P392L eksprese eden osteoklastların osteoblast farklılaşmasını uyardığını belirlemiştir.¹³ MVNP tarafından indüklenen yüksek IL-6 düzeylerinin osteoklastlar tarafından IGF1 üretimini ve özellikle osteoklastlarda ephrinB2 ve osteoblastlarda EphB4 gibi faktörlerin ekspresyonunu arttırdığını bulmuşlardır. Bu faktörlerin Paget hastalarında arttığı gösterilmiştir.

PH'de çevresel ve genetik faktörlerin katkılarını anlamak için hala açıklanması gereken birçok soru arasında şunlar bulunmaktadır: (i) kızamık virüsü gibi paramiksoviral enfeksiyonlar dünya çapında meydana geldiğine göre, PH neden çok sınırlı bir coğrafi dağılıma sahiptir? (ii) kızamık virüsü enfeksiyonları genellikle yetişkinlerden ziyade çocuklarda görüldüğünden ve PH genellikle 55 yaşın üzerindeki hastalarda teşhis edildiğinden, bu kadar uzun süre bağışıklığı yeterli olan hastalarda virüs osteoklastlarda nasıl kalır? (iii) PH neden tanıdan sonra hastalarda bu kadar yüksek düzeyde lokalize kalıyor? (iv) Ailesel PH olanlarda fenotipik farklılıkların sebebi nedir?

Patoloji

PH'de başlangıç lezyonu, etkilenen bölgede bulunan osteoklastlarda oluşan anormalliğin neden olduğu kemik rezorpsiyonundaki artıştır. Pagetik kemik, normalden daha fazla sayıda osteoklast içerir ve bu osteoklastlar, normal osteoklastlardan önemli ölçüde daha fazla çekirdek içerir. Kemik rezorpsiyonundaki artışa yanıt olarak çok sayıda osteoblast toplanır. Genellikle osteoblastların normal olduğuna inanılır.¹⁴ Hastalığının erken evrelerinde, artmış kemik rezorpsiyonu baskındır ve radyografilerde litik değişiklikler bulunabilir. Daha sonra yeni kemik oluşumu eklenir, ancak yeni oluşan kollajen lifleri, lineer bir tarzdan ziyade gelişigüzel serilir ve daha primitif anormal kemik oluşur. Bu son ürüne mozaik patern denir. Kemik iliği, aşırı fibröz bağ

dokusu ve kan damarları ile infiltre olur ve bu da kemiğin hipervasküler durumunu açıklar. Kemik matriksi tipik olarak normal şekilde mineralizedir ve tetrasiklin işaretlemesi ile artan mineralizasyon oranları gözlenir. Bununla birlikte, genişlemiş osteoid alanların belirgin olduğu, belki de lokalize olarak yetersiz kalsiyum/fosfor depolanmasını yansıtan pagetik biyopsi alanlarının bulunması da mümkündür. Zamanla, etkilenen kemiğin bir bölümünde hiperselülerite azalır ve aktif kemik döngüsü olmayan sklerotik, pagetik mozağin son ürünü oluşur. Tipik olarak, pagetik sürecin tüm aşamaları bir kişide aynı anda farklı bölgelerde gözlemlenebilir. Pagetik kemikte meydana gelen kaotik mimari değişiklikler, yapısal bütünlüğün kaybına katkıda bulunur.

Biyokimyasal İndeksler

Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri, tedavi öncesi hastalığın yaygınlığının ve şiddetinin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıt izlemede yararlıdır.¹⁵ Artmış osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonu, kollajenin C ve N terminal telopeptid (CTX ve NTX) gibi kemik rezorpsiyon belirteçleri ile gösterilir. Osteoblastik aktivitedeki artışlar ise serum total alkalen fosfataz (SALP), kemiğe özgü ALP ve prokollajen tip-1N-terminal propeptid (P1NP) gibi kemik oluşumu belirteçleri ile ilişkilidir.

Tedavi edilmeyen hastalarda, serum CTX veya idrar NTX ve SAP değerleri birbirleriyle orantılı olarak yükselir, bu da emilim ve oluşumun korunmuş eşleşmesini yansıtır.

Belirteçlerdeki artışın büyüklüğü hastalığın yaygınlığı ve şiddeti ile orantılıdır ve daha yüksek düzeyler daha aktif hastalık anlamına gelir. Aktif monostotik hastalıkta poliototik hastalığa oranla daha düşük SAP değerleri gözlenir. Bununla birlikte, lokalize hastalığı olanlarda hafif bir SAP yüksekliği semptom ve hastalığın progresyonuyla ilişkili olabilir. "Normal" olarak adlandırılan bir

SAP bile (örneğin, normal aralığın üst sınırında) pagetik hasta için gerçekten normal olmayabilir. Stabil demek için SAP'nin normal referans aralığın ortasında olması gereklidir.

Biyokimyasal belirteçlerin izlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemlidir. Kemik döngüsü belirteçlerinin tümü sintigrafi ile değerlendirilen hastalık aktivitesi ile orta-güçlü korelasyona sahiptir.¹⁶ Potent bifosfonatlar, hastaların çoğunda biyokimyasal belirteçleri normalleştirme yeteneğine sahiptir. Bifosfonat tedavisine başladıktan sonra günler ile birkaç hafta arasında CTX veya NTX normale döner. Takipte sadece SALP'yi tedavi tamamlandıktan 1-3 ay sonra, daha sonra ise 6-12 aylık aralıklarla izlemek yeterli olur. Biyokimyasal belirteçler, özellikle SAP ile hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve izlenmesi, Endokrin Derneği Klinik Uygulama Kılavuzları tarafından önerilmektedir.¹⁵ Tedavi edilmeyen PH'de serum kalsiyumu tipik olarak normaldir, ancak potent bifosfonatlarla tedavi edilen bazı hastalarda sekonder hiperparatiroidizm ve serum kalsiyumunda geçici düşüşler meydana gelebilir. PTH düzeyleri zamanla düşebilir. Bu tür hastalarda yeterli düzeyde D vitamini ve kalsiyum alımı ile daha büyük sorunlardan kaçınmak mümkündür.

Klinik Bulgular

PH tanısı genellikle tesadüfi olarak konur. Birçok hastanın tanıdan önce bir süre hastalığa sahip olduğu düşünülmektedir. Hastalık monostotik olabilir, sadece tek bir kemiği veya kemiğin bir kısmını etkiler veya iki veya daha fazla kemiği içerecek şekilde poliototik olabilir. En yaygın tutulum yerleri pelvis, femur, vertebra, kafatası ve tibia olup genellikle asimetrik tutulum izlenir. Humerus, klavikula, skapula, kaburgalar ve yüz kemikleri daha az tutulmakla birlikte, el ve ayaklar nadiren etkilenir. Tutulan bir kemikte ilerleme meydana gelebilse de ilk tanıdan yıllar sonra yeni tutulum bölgelerinin aniden ortaya çıkması

nadirdir. Hastaların çoğu asemptomatiktir ve tanı çoğunlukla rutin testlerde SAP yüksekliği ile veya başka bir nedenle çekilen bir radyografide tipik iskelet değişikliklerinin görülmesi ile konur. Semptom ve komplikasyonların gelişimi, tutulan bölgenin kendisinden, etkilenen kemik ve komşu yapılar arasındaki ilişkiden, metabolik aktivitenin boyutundan ve bir bölgede hastalık ilerlemesinden kaynaklanır.

Belirti ve bulgular

İstirahatte veya hareketle hissedilen, tutulum bölgesinden kaynaklanan kemik ağrısı en yaygın semptomdur. Pagetik kemik hipervaskülerite nedeniyle yüksek turnover'a sahiptir, kemik bölgesindeki ciltte sıcaklık hissine neden olur. Femur veya tibiada eğilme deformitesi klinik sorunlara, yürüyüş bozukluğuna, bitişik eklemlerde (örneğin kalça, diz veya ayak bileği) sekonder artrite neden olabilir. Sırt ağrısı, vertebral kompresyon fraktürü, radiküler ağrı ve motor bozukluğa neden olan lomber spinal stenoz oluşabilir. Kifoz gelişebilir. Torasik vertebra tutulumunda nadiren motor ve duyuşal değişiklikler görülebilir. Birkaç kord kompresyon vakasının hipervasküler pagetik kemiğin nöral dokudan vasküler çalma sendromundan kaynaklandığı gösterilmiştir.¹⁷

Kafatasının pH'si asemptomatik olabilir, ancak hastaların üçte birinde frontal çıkıntı ve baş ağrısı vardır. İletim veya sensörinöral kusur sonucu işitme kaybı ortaya çıkabilir.¹⁸

Kraniyal sinir felçleri (ör. II, VI ve VII. sinirler) nadiren görülür. Bazen baziler invajinasyon ve hidrosefali gelişebilir. Yüz kemiklerinin tutulumu fasiyal deformite, diş problemleri ve hava yolunda daralmaya neden olabilir. Özellikle femur shaftı ve subtrokanterik bölge gibi uzun kemiklerde litik alanlarda fraktür meydana gelebilir.¹⁹ Tutulan kemik bölgesinde artmış vaskülerite nedeniyle travmaya bağlı fraktür

varlığında ciddi kan kaybı görülebilir. Nadiren görülen malign dejenerasyon alanlarında da kırıklar oluşabilir. Sıklıkla alt ekstremitelerin eğik konveks yüzeylerinde küçük fissür kırıklarına rastlanır ve bunlar uzun süre stabil ve asemptomatik kalabilir, bazen de mediale ilerleyerek semptomatik fraktüre neden olabilir.

Neoplastik dejenerasyon <%1 insidansa sahiptir. Tipik olarak pagetik bölgede yeni ve şiddetli ağrı olması ile şüphelenilir, prognozu ciddidir. Fibrosarkomlar ve kondrosarkomlar bildirilmiş olmasına rağmen, tümörlerin çoğu osteosarkom olarak sınıflandırılır. En sık pelvis daha az sıklıkta femur ve humerusta görülmektedir. Bu lezyonlar osteoblastik hücreleri içermesine rağmen tipik olarak osteolitikdir.²⁰

Daha az sıklıkla, kemikte benign dev hücreli tümörler gelişebilir. Radyografide litik lokalize kitleler olarak görülür. Biyopside osteoklast benzeri dev hücre kümeleri izlenir ki onarıcı granülomları temsil ettiği düşünülür.²¹ Bu tümörler genellikle yüksek doz glukokortikoidlere karşı duyarlı olup tedaviyle kaybolur, ancak tekrar büyüme riski taşır.²²

Tanı

Tanıda anamnez, aile öyküsü ve fizik muayenenin önemli bir yeri vardır. Fizik muayenede kafatası, omurga, pelvis ve ekstremitelerde sıcaklık, hassasiyet ve deformite varlığı, eklemlerde hareket kısıtlılığı ve bacaklarda uzunluk farkına dikkat edilmelidir.

Bifosfonat tedavisi düşünülürse SAP ve kalsiyum ve 25-hidroksivitamin D ölçümleri yapılmalıdır. Lokalize hastalık ve SAP normal olması halinde kemik rezorpsiyonunun belirteçleri tanıda yardımcı olabilir.¹⁵ Radyografiler tamamlayıcı yöntemlerdir. Kemik biyopsisi genellikle endike değildir.

Kemik taramaları sensitif, ancak spesifik olmayan yöntemlerdir, dejeneratif eklem hastalığında ve metastatik hastalıkta da pozitif olabilir. Kemik taramasında artan aktivite alanlarının düz radyografileri patognomoniktir. Kemikte genişleme, kortikal kalınlaşma, trabeküler çizgilerin belirginleşmesi, tipik litik ve sklerotik değişiklikler gözlenebilir. Radyografiler ayrıca komşu eklemlerin durumunu, litik veya sklerotik lezyonların baskın olma derecesini ve fissür kırıkları dahil olmak üzere deformite veya kırıkları gösterir.

Yeni semptom gelişmesi veya mevcut semptomların kötüleşmesi, kırık veya sarkomatöz değişiklik endişesi olması dışında görüntülemenin tekrarlanması gereksizdir. Rutinde BT veya MRG nadiren gereklidir. BT fraktür, MRG ise malignite ya da metastatik hastalık olasılığını değerlendirmede faydalıdır. PET görüntülemesi PH ve kemik metastazlarını ayırt etmeye yardımcı olabilir. PH'nin karakteristik X-ray görüntüleri ve klinik özellikleri genellikle ayırıcı tanıda yardımcıdır. Bununla birlikte, yaşlı bir hasta şiddetli kemik ağrısı, SAP yükselmesi, pozitif kemik taraması ve daha az karakteristik litik veya blastik değişiklik alanlarıyla başvurabilir. Bu durumda metastatik hastalık veya başka bir metabolik kemik hastalığı (ör. sekonder hiperparatiroidizm, osteomalazi) olasılığı dikkate alınmalıdır. Eski radyografiler ve laboratuvar testleri PH tanısının konulmasını kolaylaştırabilir. Ayrıca PH tanısı olan birinde birden fazla ağırlı yeni bölge gelişmesi durumunda metastatik hastalık olasılığı dikkate alınmalı ve gerektiğinde kemik biyopsisi yapılmalıdır.

Romatolojik ayırıcı tanı

PH çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, bazen tutulan bölgelerde ağrı nedeniyle ya da başka bir nedenle çekilen grafide kortikal kalınlaşma, skleroz ve laboratuvar tetkiklerinde ALP yüksekliği ile tanı konulmaktadır. En sık

tutulan bölgeler kafatası, pelvis, omurga, femur, diz, tibia'dır. Hastalar genellikle bel-kalça ağrısı, boyun-sırt ağrısı, diz ve ayak bileğinde ağrı nedeniyle doktora müracaat etmektedir. Özellikle tutulan uzun kemiklerde spontan fraktürlere yol açarak uzamış ağrılara neden olabilmektedir. Omurga tutulumunda bazen spinal stenoza yol açarak radiküler ağrı, mesane-barsak disfonksiyonuna ileri vakalarda paraparezi gibi nörolojik semptom ve bulgulara da yol açabilmektedir. Hastalar spinal stenoz nedeniyle oluşan bel ve boyun ağrısı nedeniyle uzun süre lomber disk hernisi veya servikal disk hernisi tanısıyla takip edilebilmektedir. Özellikle bel ve kalça ağrısı istirahatte de olabilmekte, bu durum spondilartritlerin (SpA) ayırıcı tanısında özellik arz etmektedir. Özellikle 45 yaşın altında 3 aydan uzun süren bel ağrısı olan hastalarda mutlaka bu ağrının inflamatuvar bel ağrısı (İBA) olup olmadığı sorgulanmalıdır. İBA tanımı için farklı kriterler yayınlanmış olmakla birlikte, egzersizle düzelen, istirahatte artan bel ağrısı İBA için tipik bulgudur (Tablo 2).²²⁻²⁴

Özellikle aksiyel SpA'larda görülen bel ağrısı İBA için tipiktir. Bu ağrıya diğer SpA bulgularının eşlik edip etmediği mutlaka sorgulanmalıdır. 2009 ve 2011 yıllarında ASAS ayrı ayrı aksiyel ve periferik SpA sınıflandırma kriterlerini yayınlamıştır.^{25,26} Bel ağrısı sorgulaması yapılırken mutlaka bu ağrının inflamatuvar olup olmadığı sorgulanmalı ve bazen PH'nin de bel ağrısı

yapabileceği akılda bulundurulmalıdır. Özellikle SPA'lardan ankilozan spondilit aksiyel tutulum yapması nedeniyle PH'nin ayırıcı tanısında özellik arz etmektedir. Uzun süreli bel ve kalça ağrısı olan hastalarda rutin pelvis grafisi, vertebra grafileri gereğinde uzun kemiklerin grafileri de istenmelidir. Gerek pelvis grafisinde gerekse sakroiliak MR incelemesinde PH'nin sakroiliit yapabileceği, sakroiliak eklemden tek taraflı veya bilateral füzyona neden olabileceği bilinmelidir. Aynı zamanda vertebralarda çökme ve osteofit oluşumuna neden olabilen PH, Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH), Osteitis kondensans İlii ile de karışabilmektedir. SpA'da tanımlanan İBA daha çok 45 yaş altında görülürken, PH daha çok 50 yaş üzerinde görülmektedir. Ancak bizim vakamızda olduğu gibi daha erken yaşlarda da görülebilmektedir. Yine DISH 50 yaş üzerinde daha sıklıkla görülür ve özellikle omurgada anterior longitudinal ligamentte kemikleşmeye yol açarak atlamalı kalın osteofitik köprüleşmeler yapar. Tüm spinal segmenti tutabilmekle birlikte, torasik bölgeyi daha sık tutar. DISH'de sakroiliak eklem çoğunlukla normaldir. Yine omurga dışında ellerde, dirseklerde, dizlerde ve kuadriseps tendonunda periartiküler hiperosteosise neden olur. Ayrıca, sarkoidoz, brusella ve tüberküloz da sakroiliak eklemi tutabilir ve PH ile ayırıcı tanıda düşünülmelidir. PH ile ayırıcı tanıya giren tüm bu hastalıklarda ALP çoğunlukla normaldir. Pagetik lezyonlara komşu olan eklemlerde osteoartrite neden olarak erken dönemde artroplastiye

Tablo 2. Değişik kriterlere göre inflamatuvar bel ağrısı

<i>Calin ve arkadaşları</i>	<i>Rudwaleit ve arkadaşları</i>	<i>ASAS uzman kriterleri</i>
Başlama yaşı <40	Sabah tutukluğu >30 dk	Başlama yaşı <40 yaş
Bel ağrısı süresi >3 ay	Egzersizle düzelme	Sinsi başlangıç
Sinsi başlangıç	İstirahatle düzelmeme	Egzersizle düzelme
Sabah tutukluğu	Gecenin 2. yarısında ağrı nedeniyle uyanma	İstirahatla düzelme olmaması
Egzersizle düzelme	Gezici gluteal ağrı	Gece ağrısı (kalkmakla düzelmesi)
4/5 karşılıyor ise İBA mevcuttur	2/4 karşılıyor ise İBA mevcuttur	4/5 karşılıyor ise İBA mevcuttur

gidebilen hasara yol açabilmektedir. Diğer uzun kemiklerin oluşturduğu omuz, ayak bileği gibi eklemlerde de benzer hasara yol açabilir. Özellikle ALP yüksekliği ile giden ağır eklem hasarı olan ve protez operasyonu planlanan hastalarda PH akılda bulundurulmalıdır.

Paget hastalığı osteoporozdan sonra en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır. Bel, kalça ve sırt ağrısı yapması nedeniyle SpA'lardan ve özellikle ankilozan spondilitten ayırımı önem arz etmektedir. Özellikle bel ve kalça ağrısının istirahatte de olabilmesi nedeniyle Romatoloji pratiğinde ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Sakroiliak eklemden tek ya da bilateral kapanmaya yol açması nedeniyle rutin pelvis grafisinde ankilozan spondilitte görülen sakroiliite benzer bulgulara yol açmaktadır. İstirahatte bel ve kalça ağrısı tanımlayan, sakroiliak eklemden sakroiliiti olan ve özellikle 50 yaş üzerindeki hastalarda ankilozan spondilit tanısı konmadan önce bu hastaların olası PH olabileceği düşünülmeli, gereğinde endokrinoloji konsültasyonu ile tanı netleştirilmelidir. Yine özellikle uzun kemiklerin oluşturduğu özellikle kalça ve diz gibi eklemlerde artroza yol açması nedeniyle artroplasti planlanan ve ALP değeri yüksek saptanan hastalarda PH olabileceği düşünülmelidir. Ayrıca vertebraların tutulması sonucu spinal kord basısına ve bunun sonucunda ağır nörolojik bulgulara kadar giden klinik tablolara yol açabilir.

Tedavi

Spesifik antipagetik tedavi, pagetik osteoklastların aktivitesini baskılayabilen ajanlardan oluşur. Tıbbi tedavinin amacı semptomları hafifletmek ve gelecekteki komplikasyonları önlemektir. Güncel kılavuzlar, komplikasyon riski taşıyan aktif hastalığı olan hastalarda intravenöz zolendronik asit veya oral alendronat veya risedronat gibi yüksek potensli bifosfonatlarla tedavi edilmesini önermektedir.¹⁵ Bununla birlikte, diğer bifosfonatlar da kullanılabilir.²⁷ Bifosfonat kontrendikasyonu

olan hastalarda denosumab tedavisinin yararlı olabileceğine dair vaka raporları bulunmaktadır.²⁸ Mevcut ajanlar ile bazı semptomların etkili bir şekilde iyileşebileceği gösterilmiştir. Kemik ağrıları, kemik üzerinde sıcaklık, baş ağrısı, bel ağrısı ve bazı nöral kompresyon sendromları çoğunlukla düzelir. Vertebra, kalça, diz, ayak bileği veya omuzda gelişen sekonder artrit nereden olduğu ağrı, antipagetik tedaviye bazı hastalarda yanıt vermeyebilir. Kalsitonin veya bifosfonat tedavisinden sonra bazı vakalarda ağırlık taşıyan kemiklerde osteolitik lezyonların olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, tedavi ile kemik deformitelerinde değişme olmamaktadır, sağlırlığın düzelme olasılığı da düşüktür, ancak bazı çalışmalarda işitme kaybının ilerlemesinin yavaşlatılabileceği gösterilmiştir (özellikle pamidronat ile).²⁹

Tedavinin ikinci hedefi risk altında olduğu düşünülen hastalarda geç komplikasyonların gelişmesini önlemektir. Pagetik kemik döngüsünün baskılanmasının gelecekteki komplikasyonları önlediği kanıtlanmamış olsa da uzun zaman aktif kalan hastalık zaman içinde ciddi kemik deformitelerine yol açabilir.³⁰ Bu nedenle bazı kılavuzlar asemptomatik, ancak aktif hastalık durumunda (SAP normalin üzerinde) komplikasyon potansiyeli taşıyan bölgelerde (ör., ağırlık taşıyan kemikler, ana eklemlere yakın alanlar, vertebra gövdeleri, vb.) tedavi verilmesini önermektedir.¹⁵ Bununla birlikte, PRISM çalışmasında 3 yıllık takipte bifosfonat tedavisinin kısa vadeli komplikasyonları azaltmada veya yaşam kalitesini iyileştirmede başarısız olduğu bildirilmiştir.³¹

Kontrollü çalışmalar olmasa da elektif cerrahi öncesi hipervasküleriteyi azaltarak kan kaybını önlemek amacıyla orta derecede aktif hastalıkta (SAP üç kat yüksek) bifosfonat kullanılması önerilmektedir.¹⁵ Günümüzde PH'nin yönetimine yönelik çeşitli kılavuzlar bulunmaktadır.^{15,27}

Bifosfonatlar

Çoğu durumda, etkinlik ve uygulanma yolu açısından hasta tercihinine bağlı olarak intravenöz zoledronat veya oral risedronat tercih edilir. Alendronat, 6 ay boyunca günde 40 mg ve pamidronat farklı doz seçenekleriyle daha düşük maliyetle tedavi olasılığı sunar.²⁷ Risedronat, 2 ay 30 mg/gün dozunda oral formda verilir. Tedavi bitiminden 1-2 ay sonra SAP ölçümü yararlıdır; henüz normale yakın değilse, tekrar risedronat tedavisi önerilebilir. SAP'nin periyodik ölçümü (6 ila 12 ayda bir) yapılmalı ve SAP normalin üzerine çıkarsa veya değerinin >%25'i kadar artarsa yeniden tedavi önerilir. Zoledronik asit tek doz 5 mg intravenöz infüzyon olarak uygulanır. SAP normal düzeye ulaşmazsa, ikinci bir infüzyon uygulanabilir. Zoledronik asit tedavisinden sonra hastaların %87'sinde 5 yıl biyokimyasal remisyon bildirilmiştir.³² Remisyona giren hastalarda 6-12 ayda bir SAP takibi önerilmektedir.

Hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizmden kaçınmak için bifosfonat tedavi öncesi ve takipte genel prensip olarak kalsiyum ve D vitamini replasmanı yapılmalıdır.

Kalsitonin

Azot içeren bifosfonatlardan daha az etkilidir ve bifosfonatları tolere edemeyen veya kontrendike olduğu hastalarda faydalıdır. Başlangıç dozu 100 U'dir. Semptomlarda azalma birkaç hafta içinde ve biyokimyasal iyileşme (tipik olarak SAP'de başlangıca göre yaklaşık %50 azalma) genellikle 3-6 aylık tedaviden sonra gözlemlenir. Bu süreden sonra doz gün aşırı veya haftada üç kez 50-100 U'ye düşürülür. Takipte etkinliği azalabilir. Yan etkileri; flushing ve bulantıdır. PH tedavisinde intranasal kalsitonin endike değildir, ancak hafif hastalığı olan hastalarda bazı semptomları hafifletebileceği ve yüksek kemik döngüsü belirteçlerini azaltabileceği ileri sürülmektedir.

Diğer Tedaviler

Asetaminofen, aspirin ve NSAİİ gibi analjezikler, ağrıyı gidermek için antipagetik tedaviyle veya ampirik olarak denenebilir. Özellikle pagetik artritte görülen ağrı için de bu ajanlardan sıklıkla faydalanılabilir. Fraktür durumunda pagetik kemikte cerrahi gerekebilir.³³ Elektif eklem replasmanı refrakter ağrının giderilmesinde genellikle başarılıdır. Nadiren, tibiadaki eğilme deformitesi için osteotomi yapılır. Spinal kord basısı, spinal stenoz veya baziler invazyasyon vakalarında bazen beyin cerrahisi müdahalesi gerekebilir. Tıbbi tedavi faydalı ve yeterli olsa da tüm ciddi nörolojik tutulumlar için acil nöroloji ve beyin cerrahisi konsültasyonu gerekebilir.

Kaynaklar

1. Davie M, et al. Paget's disease of bone: a review of 889 patients. Bone. 1999;24(5 Suppl):11s-2s.
2. Coral-Guido L, et al. Epidemiology of Paget's disease of bone: a systematic review and meta-analysis of secular changes. Bone. 2013;55(2):347-52.
3. Muschitz C, et al. Diagnosis and treatment of Paget's disease of bone : A clinical practice guideline. Wien Med Wochenschr. 2017;167(1-2):18-24.
4. Hsu E. Paget's disease of bone: updates for clinicians. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2019;26(6):329-34.
5. Siris ES, et al. Familial aggregation of Paget's disease of bone. J Bone Miner Res. 1991;6(5):495-500.
6. Seton M, et al. Analysis of environmental factors in familial versus sporadic Paget's disease of bone--the New England Registry for Paget's Disease of Bone. J Bone Miner Res. 2003;18(8):1519-24.
7. Singer FR. Paget's disease of bone-genetic and environmental factors. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(11):662-71.
8. Hocking LJ, et al. Genomewide search in familial Paget disease of bone shows evidence of genetic heterogeneity with candidate loci on chromosomes 2q36, 10p13, and 5q35. Am J Hum Genet. 2001;69(5):1055-61.
9. Rebel A, et al. Is Paget's disease of bone a viral infection? Calcif Tissue Res. 1977;22 Suppl:283-6.

10. Mills BG, et al. Evidence for both respiratory syncytial virus and measles virus antigens in the osteoclasts of patients with Paget's disease of bone. *Clin Orthop Relat Res.* 1984(183):303-11.
11. Gordon MT, et al. Paramyxoviruses in Paget's disease. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23(4):232-4.
12. Kurihara N, et al. Osteoclasts expressing the measles virus nucleocapsid gene display a pagetic phenotype. *J Clin Invest.* 2000;105(5):607-14.
13. Teramachi J, et al. Measles virus nucleocapsid protein increases osteoblast differentiation in Paget's disease. *J Clin Invest.* 2016;126(3):1012-22.
14. Singer FR, et al. Ultrastructure of bone cells in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P51-4.
15. Singer FR, et al. Paget's disease of bone: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4408-22.
16. Al Nofal AA, et al. Bone turnover markers in Paget's disease of the bone: A Systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015;26(7):1875-91.
17. Herzberg L, et al. Spinal-cord syndrome due to non-compressive Paget's disease of bone: a spinal-artery steal phenomenon reversible with calcitonin. *Lancet.* 1980;2(8184):13-5.
18. Monsell EM. The mechanism of hearing loss in Paget's disease of bone. *Laryngoscope.* 2004;114(4):598-606.
19. Kaplan FS. Paget's disease of bone: orthopedic complications. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23(4):250-2.
20. Wick MR, et al. Sarcomas of bone complicating osteitis deformans (Paget's disease): fifty years' experience. *Am J Surg Pathol.* 1981;5(1):47-59.
21. Upchurch KS, et al. Giant cell reparative granuloma of Paget's disease of bone: a unique clinical entity. *Ann Intern Med.* 1983;98(1):35-40.
22. Calin A, et al. Schurman DJ. Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama.* 1977;237(24):2613-4.
23. Rudwaleit et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):569-78.
24. Sieper J, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-8.
25. Rudwaleit M, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
26. Rudwaleit M, et al. The Assessment of Spondylo Arthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):25-31.
27. Siris ES, et al. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 2:P94-8.
28. Reid J, et al. Treatment of Paget's Disease of Bone with Denosumab: Case Report and Literature Review. *Calcif Tissue Int.* 2016;99(3):322-5.
29. El Sammaa E, et al. Calcitonin as treatment for hearing loss in Paget's disease. *Am J Otol.* 1986;7(4):241-3.
30. Reid IR, et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remissions in Paget disease: data to 6.5 years. *J Bone Miner Res.* 2011;26(9):2261-70.
31. Langston AL, et al. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):20-31.
32. Meunier PJ. Bone histomorphometry and skeletal distribution of Paget's disease of bone. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;23(4):219-21.
33. Ralston H, et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. *J Bone Miner Res.* 2019;34(4):579-604.

Uzm. Dr. **Mesude Seda Aydoğdu**
Doç. Dr. **Ahmet Karataş**
Prof. Dr. **Süleyman Serdar Koca**

İdiyopatik Granülomatöz Mastit

Karışan Klinik Bulgular

- Eritema nodozum
- Lenfadenopati

Karışan Laboratuvar Bulguları

- Akut faz reaktanlarının düzeyinin yüksekliği
- Granülom

Tanısal İpuçları

- Meme dokusunda antibiyoterapiye yanıtız inflamasyon
- Biyopside granülom
- Tüberküloz, sarkoidoz ve ANCA ilişkili vaskülitler gibi granülomatöz hastalıkların dışlanması

Giriş

İlk kez 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından tanımlanan idiyopatik granülomatöz mastit (İGM) etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, benign, kronik, inflamatuvar nadir bir meme hastalığıdır.¹ Meme duktuslarından ziyade lobülü ile sınırlı mikro apse oluşumuna sahip non-kazeifiye granülomların varlığı ile karakterizedir.² Granülomatöz lobüler mastit olarak da bilinmektedir. Sıklıkla doğurganlık çağındaki emzirme öyküsü olan 33 ile 38 yaş arasındaki kadınları etkilemektedir. Erkek hastaları ve doğum yapmamış hatta ileri yaş kadınları da etkilediğini gösteren olgu paylaşımları mevcuttur. En sık hamilelikten ve buna bağlı emzirmeden sonraki 5 yıl içinde ortaya çıkar.³ Memede ele gelen kitle en sık şikayettir. Her iki memede insidans aynı olmakla birlikte, lezyon genellikle tek taraflı, memenin üst dış kadrantındadır. Bilateral tutulumu olan vakalar nadiren bildirilmiştir.⁴ Ateş gibi sistemik semptomlar genellikle yoktur. Periferik inflamatuvar meme kitlesi olarak veya apse, deri ülserasyonu ile birlikte periferik enfeksiyon alanları olarak ortaya çıkabilir.⁵ Bu bulgulara meme ucu retraksiyonu, sinüs oluşumu, peau d'orange benzeri değişiklikler ve aksiller lenfadenopati eşlik edebilir.⁶ Klinik ve radyolojik özellikleriyle benzerlik göstermesi nedeni ile malignite ve enfeksiyöz süreçlerle karışabilir. Kesin tanı, histopatolojik inceleme ile granülomatöz mastitin diğer nedenleri dışlandıktan sonra konur. Bu nedenle inflamatuvar meme kanseri, bakteriyel-fungal-paraziter enfeksiyonlar, ANCA ilişkili vaskülitler, memenin dev hücreli arteriti, poliarteritis nodoza, sarkoidoz, silikon implantasyonu gibi yabancı cisim reaksiyonları dışlanmalıdır.⁷ Etnik köken olarak özellikle Asyalı ve Hispanik kadınlarda yaygın görülmektedir. Ayrıca, Altıntoprak ve ark. 1995-2014 yılları arasında yayınlanmış İGM hastalarının en çok Türkiye'den bildirildiğini göstermişlerdir.⁸

Etiyoloji

Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, esas olarak otoimmünite, hormonlar ve enfeksiyon suçlanmaktadır. Hastalık oral kontraseptif (OKS) kullanımı, gebelik öyküsü, emzirme, yüksek prolaktin seviyeleri, sigara, kimyasal irritasyonlar ile ilişkilendirilmiştir.^{9,10}

Birçok çalışmada, İGM hastalarına, lenfositten zengin bir immünohistokimyasal patern olan eritema nodozum ve artrit de eşlik edebildiği; kortikosteroid veya immünosupresif tedavilere iyi yanıt vermeleri nedeni ile öncelikle otoimmün bir hastalık kabul edilmiştir.¹¹ Emzirme veya süt stazından kaynaklanan mikro travmanın bir sonucu olarak interstisyel meme dokularında süt proteininin varlığı ile bir otoimmün sürecin tetiklendiği öne sürülmüştür.¹⁰ Ek olarak, bazı hastalarda romatoid faktör ve ANA gibi otoantikorların tespit edilmiş olması İGM patofizyolojisinde otoimmünitenin rolü olduğunu düşündürmektedir.¹²

Özellikle OKS'nin meme salgısını arttırdığı için potansiyel bir etiyolojik faktör olabileceği kabul edilmektedir.¹³ Ancak, OKS ve İGM arasında anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Yüksek prolaktin serum düzeylerinin hastalığın şiddetini ve prognozunu etkileyebileceği ve hastalık nüks oranını artırabileceği düşünülmektedir.

Memenin normal endojen bakteri florası, deri florasına benzer. İGM ve enfeksiyöz ajanlar arasındaki ilişkisi desteklenmemekle birlikte İGM hastalarında hiçbir mikroorganizma üretilmemiştir. Meme granülomatöz hastalıklarının *Corynebacterium* gibi gram pozitif basillerle ilişkisi bilinmesine rağmen bu patojenlerin İGM'deki etiyolojik rolü henüz belirlenmemiştir.¹⁴

Sigara bilindiği üzere pek çok sağlık sorununa neden olmaktadır. Bazı çalışmalarda İGM'li

kadınlar ile sigara arasında 0 ila %78 arasında değişen nispeten yüksek sigara içme oranları bildirmektedir.^{15,16} Fakat sigara içme oranları ile İGM gelişimi arasında kesin bir ilişki gösterilememiştir.

Tanı

İdiyopatik granülomatöz mastit hastalarında tanıya ulaşabilmek için öncelikle iyi ayırıcı tanı yapılmalıdır (Tablo 1). Klinik, radyolojik görüntülemeler ve biyopsi örnekleme ile patoloji temel alınarak teşhis konur. Kesin tanısı tru-cut veya ince iğne aspirasyon biyopsisinden (İİAB) elde edilen doku ile histolojik incelemeye dayanır. Birçok güncel çalışmada, önceleri hastaların çoğuna İGM tanısı koymak için açık biyopsi yapıldığı, ancak tanısal değerlendirme için perkütan biyopsi artan deneyimlerden dolayı giderek daha fazla uygulanmaktadır.¹⁷ İİAB'de hızlı pratik bir yöntem olmakla birlikte duyarlılığı daha düşüktür.¹⁸ Hovanessian Larsen ve ark. İİAB'nin vakaların sadece 4/19'unda (%21'inde) tanısal olduğunu bulmuşlar. İİAB'nin açık biyopsi veya tru-cut biyopsi ile takip edilmesi gerektiğini savunmuşlar.¹⁹ Histolojik olarak, lenfositler, plazma hücreleri ve polimorf lökositler ile kronik inflamatuvar bir tablonun eşlik ettiği epitelioid histiyositlerden oluşan lobülosentrik non-kazeifiye granülomlarla karakterizedir. Mikroapse oluşumu yaygın olarak gözlenir fakat herhangi bir bakteri ve fungal enfeksiyona bağlı boyanma görülmez. Tüberkülozdan önemli bir patolojik ayrımı duktuslardan ziyade lobülleri etkileyen granülomlarla birlikte kazeöz nekrozun olmamasıdır.

Ultrasonografi (USG), mamografi (MG) ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) bazı bulgular patognomonik olmamakla birlikte, İGM'yi düşündürmektedir. USG'de düzensiz tübüler hipoekoik lezyonlar, lobüle hipoekoik kitleler, kitlesiz parankimal düzensizlikler, cilde fistülizasyon veya aksiller lenfadenopatiler tanınabilir. Tipik olarak, USG incelemesi, sıklıkla bir veya daha fazla apse ile birlikte katı bir kitle gösterir. Emzirme öyküsü

olan hastalarda parmak benzeri görünümleri olan düzensiz tübüler hipoekoik kitleler ve koleksiyonlar karsinomdan ziyade İGM'yi düşündürür.⁶ İGM hastaları sıklıkla yoğun meme parankimine sahip genç yaş kadın hastalardan oluşmaktadır. MRG'de fokal asimetrik opasite, dansite artışı, fibroglandüler, düzensiz, elipsoid kitle, meme parankiminde retraksiyon ve heterojenite tespit edilebilir. Mikro kalsifikasyonlu vakalar kanserle karıştırılabilir.²⁰

Tablo 1. İdiyopatik granülomatöz mastit hastalığının ayırıcı tanıları

İNFLAMATUAR MEME KARSİNOMU

DUKTAL EKTAZİLER

- Plazma hücreli mastit
- Subareolar granüloma
- Periduktal mastit

ENFEKSİYÖZ NEDENLER

Bakteriyel enfeksiyonlar:

- Tüberküloz
- Lepra
- Kedi tırmığı hastalığı

Fungal enfeksiyonlar:

- Histoplazma
- Kriptokok

Paraziter enfeksiyonlar:

- Şistozoma

OTOİMMÜN HASTALIKLAR

- Sarkoidoz
- Crohn Hastalığı
- Vaskülitler :
 - Granulomatoz polianjiit
 - Eozinofilik granülomatöz polianjiit
 - Memenin dev hücreli arteriti
 - Takayasu arteriti

YABANCI CİSİM

- Silikon implantı

MRG görüntüleme ile de İGM şüpheli hastada bening-malign lezyon ayrımı yapılamaz.²¹ Bununla birlikte, yüksek kanser şüphesi olduğunda veya konvansiyonel görüntülemelerde yaygın bilateral değişiklikler eşlik ettiğinde MRG ile değerlendirilebilir.

Sonoelastografi, yüksek bir negatif tahmin değerine sahip gibi görünen umut verici bir tekniktir. Durur-Karakaya ve ark. yaş ortalaması 37 olan, 27 İGM hastasında sonoelastografi ile uygun parametreleri ölçerek tüm lezyonların iyi huylu olduğunu gösterdi.²² Sonoelastografi maligniteyi ekarte edemese de bening durumları destekleyen ek bilgiler sağlayabilir.

Tedavi

İdiyopatik granülomatöz mastit tedavisi konusunda bir fikir birliği olmayıp, multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir. Şimdiye kadar tedavide antibiyotik, kortikosteroid, immüsupresifler ve cerrahi tedavi seçenekleri denenmiştir. Vakaların yarısına kadar kronik bir seyir gelişebilir. Tedavi planı komplikasyonlar baz alınarak akılcıca uygulanmalıdır. İGM vakalarının yaklaşık yarısının herhangi bir spesifik terapötik müdahale olmaksızın kendiliğinden düzeldiğini belirten yayınlar da mevcuttur.²³

Meme dokusunda eritem veya sertlik belirtileri olan birçok hastada öncelikle bakteriyel mastit olabileceği düşünüldüğünden antibiyotik tedavisine başlanmaktadır. Pek çok İGM hastası da başlangıçta antibiyotik tedavisi almaktadır, ancak antibiyotiklerin İGM yönetimindeki rolü sınırlıdır.²⁴

Son yıllarda, uygun hastalarda biyopsi, apselerin boşaltılması ve kompleks fistüllerin eksizyonu ile sınırlı cerrahi müdahale başlangıç tedavi olarak kabul eden görüşler mevcuttur. Tam eksizyondan ise uzaklaşma eğilimi söz konusudur.²⁵ Cerrahi eksizyon, sonraki destekleyici tedavilere gerek kalmadan net bir sınırla eksize edilebilen lokalize,

komplike olmayan lezyonlar için idealdir.²⁶ Kitle lezyonu ve apse oluşumuna ilişkin belirgin klinik veya radyolojik bulgu olmayan İGM vakalarında ise cerrahi müdahale tartışmalıdır.

Cerrahi tedavi sonrasında %50'ye varan nüks riski ve cerrahi işleme sekonder komplikasyonlar göz önüne alındığında medikal tedaviler ilk seçenek olmaktadır. Tıbbi tedaviler, cerrahi eksizyondan önce bir lezyonun boyutunu küçültmek için veya komplike, dirençli vakaların ilk tedavisi olarak kullanılabilir.²⁷ İGM'nin sistemik tedavisinde kortikosteroidler veya immüsupresif tedaviler güvenli ve etkili bulunmuştur. İGM tedavisinin temelini kortikosteroidler oluşturur ve ilk kez 1980 yılında De Hertogh ve ark. tarafından önerilmiştir.²⁸ Kortikosteroid tedavisi öncesi enfeksiyon dışlanmalıdır. Günlük 60 mg'lık bir başlangıç dozu önerilmektedir, ancak son yayınlar bu dozun yarısının da aynı derecede etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca, 3-6 aylık süreli tedavilerin nüksü önlemek için optimal olduğu kabul edilmektedir.²⁹ Kortikosteroidlere dirençli olan veya yeterli yanıt vermeyen İGM vakalarında, haftada bir gün 10-15 mg'lık dozda metotreksat tedavisi planlanmalıdır. Yavaş doz azaltımı yapılmalı; en düşük etkili metotreksat dozu ile en az 6 ay remisyonda olan hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir. Remisyon sağlanamazsa, dozun artırılması, tek başına veya kombinasyon halinde başka bir immüsupresif tedaviye geçilmesi diğer seçeneklerdir.³⁰ Azatioprin de diğer alternatif immüsupresif ilaçtır. Ayrıca, metotreksat ve kortikosteroidle dirençli hasta grubunda prolaktin inhibitörü kullanımını olumlu olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur.³¹ Yakın zamanda İGM hastalarının tedavisinde kolşisin, E vitamini ve lokal ribwort muzı ile kombine tedavi denenmiş, tedavi yanıtının olumlu olduğu öne sürülmüştür.³² Genel olarak İGM tedavisinde cerrahi ve medikal tedaviler ile optimal yönetim için multidisipliner bir yaklaşım esastır.

İdiyopatik granülatöz mastit potansiyel olarak kozmetik, fizyolojik ve psikolojik olarak istenmeyen sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle, bu olumsuz sonuçları önlemek için histolojik doğrulama, yakın izlem, ayırıcı tanıların dışlanması, uygun tedavi seçenekleri ve akılcı ilaç kullanımı ile iyi bir şekilde yönetmek gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kessler E. and Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1972 Dec;58(6):642-6.
2. Gurleyik G, et al. Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: a benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma. *J Breast Cancer.* 2012;15(1):119-123.
3. Hur SM, et al. Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis. *J Korean Surg Soc.* 2013;85(1):1-6.
4. Azlina AF, et al. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg.* 2003;27(5):515-518.
5. Tuli R, et al. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol.* 2007;4:21.
6. Yildiz S, et al. Radiologic findings of idiopathic granulomatous mastitis. *Med Ultrason.* 2015;17(1):39-44.
7. Varshochi M, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: a case report. *Am. J. Infect. Dis.* 2010;6(3), 61-65.
8. Altintoprak F, et al. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. *World J Clin Cases.* 2014;2(12):852-858.
9. Pandey TS, et al. Idiopathic granulomatous mastitis--a prospective study of 49 women and treatment outcomes with steroid therapy. *Breast J.* 2014;20(3):258-266.
10. Omranipour R, et al. Idiopathic granulomatous lobular mastitis - report of 43 cases from iran; introducing a preliminary clinical practice guideline. *Breast Care (Basel).* 2013;8(6):439-443.
11. Erhan Y, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast.* 2000;9(1):52-56.
12. Altintoprak F, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: an autoimmune disease?. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:148727.
13. Cserni G. and Szajki K. Granulomatous Lobular Mastitis Following Drug-Induced Galactorrhea and Blunt Trauma. *Breast J.* 1999;5(6):398-403.
14. Renshaw AA, et al. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(3):424-427.
15. Baslaim MM, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg.* 2007;31(8):1677-1681.
16. Asoglu O, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005;11(2):108-114.
17. Konan A, et al. Combined long-term steroid and immunosuppressive treatment regimen in granulomatous mastitis. *Breast Care (Basel).* 2012;7(4):297-301.
18. Martínez-Parra D, et al. Utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of granulomatous lesions of the breast. *Diagn Cytopathol.* 1997;17(2):108-114.
19. Hovanessian Larsen LJ, et al. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(2):574-581.
20. Ozturk M, et al. Granulomatous mastitis: radiological findings. *Acta Radiol.* 2007;48(2):150-155.
21. Dursun M, et al. Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: outcome of 12 years of experience. *Radiol Med.* 2012;117(4):529-538.
22. Durur-Karakaya A, et al. Sonoelastography findings for idiopathic granulomatous mastitis. *Jpn J Radiol.* 2015;33(1):33-38.
23. Lai EC, et al. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005;11(6):454-456.
24. Kok KY. and Telisinghe PU. Granulomatous mastitis: presentation, treatment and outcome in 43 patients. *Surgeon.* 2010;8(4):197-201.
25. Diesing D, et al. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;269(4):233-236.
26. Kuba S, et al. Vacuum-assisted biopsy and steroid therapy for granulomatous lobular mastitis: report of three cases. *Surg Today.* 2009;39(8):695-699.

27. Kaviani A, et al. How to manage idiopathic granulomatous mastitis: suggestion of an algorithm. *Breast J.* 2014;20(1):110-112.
28. DeHertogh DA, et al. Prednisone management of granulomatous mastitis. *N Engl J Med.* 1980;303(14):799-800.
29. Sakurai K, et al. Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis. *Surg Today.* 2011;41(3):333-337.
30. Tekgöz E, et al. Comment on 'Treatment of idiopathic granulomatous mastitis and factors related with disease recurrence'. *Turk J Med Sci.* 2020;50(8):2073-2074.
31. Aghajanzadeh M, et al. Granulomatous mastitis: Presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran. *Breast.* 2015;24(4):456-460.
32. Vanovcanova L, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis - a new approach in diagnostics and treatment. *Neoplasma.* 2019;66(4):661-668.

ESpAS

Romatolojide kısa bir okuma arası