

ANKARA
ROMATOLOJİ
TOPLANTISI
4 - 6 Eylül 2020

ELEKTRONİK KİTAP



İÇİNDEKİLER

KURULLAR	3
BİLİMSEL PROGRAM	4
KONUŞMA METİNLERİ	7
SÖZEL BİLDİRİLER	34
POSTER BİLDİRİLER	59
YAZAR DİZİNİ	65

KURULLAR

BİLİMSEL SEKRETERYA

Prof. Dr. Murat Turgay
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Romatoloji Anabilim Dalı
tmturgay@hotmail.com

DÜZENLEME KURULU

Prof. Dr. A. Eftal Yücel
Prof. Dr. Berna Göker
Prof. Dr. Hamide Köseoğlu
Prof. Dr. Murat Turgay
Prof. Dr. Salih Pay
Prof. Dr. Sedat Kiraz
Prof. Dr. Şükran Erten

BİLİMSEL KURUL

Prof. Dr. A. Eftal Yücel
Prof. Dr. Aşkın Ateş
Prof. Dr. Berna Göker
Prof. Dr. Gülay Kınıklı
Prof. Dr. Hakan Erdem
Prof. Dr. Hamide Köseoğlu
Prof. Dr. İhsan Ertenli
Prof. Dr. M. Akif Öztürk
Prof. Dr. Murat Turgay
Prof. Dr. Nurşen Düzgün
Prof. Dr. Salih Pay
Prof. Dr. Sedat Kiraz
Prof. Dr. Şeminur Haznedaroğlu
Prof. Dr. Şule Apraş Bilgen

BİLİMSEL KURUL

Prof. Dr. Abdurrahman Tufan
Prof. Dr. Ömer Karadağ
Prof. Dr. Şükran Erten
Prof. Dr. Umut Kalyoncu
Doç. Dr. Ali Akdoğan
Doç. Dr. Muhammet Çınar
Doç. Dr. Sedat Yılmaz
Doç. Dr. Zeynep Aşlar
Doç. Dr. Ahmet Omma
Dr. Öğr. Üyesi Levent Kılıç
Doç. Dr. Orhan Küçükşahin
Doç. Dr. Yüksel Maraş
Uzm. Dr. Cem Özişler
Uzm. Dr. Günay Şahin Dalkılıç

BİLİMSEL PROGRAM

4 Eylül 2020, Cuma

- 12:00 - 13:15 **Panel: Romatolojide Akılcı İlaç Kullanımı - Romatolojik Sorunlarda Tanıya Yaklaşım**
- 12:00 - 12:15 Kronik Bel Ağrısına Yaklaşım - *Kevser Gök*
- 12:15 - 12:30 NSAİİ İlaçların Akılcı Kullanımı - *Müçteba Enes Yayla*
- 12:30 - 12:45 Kortikosteroidlerin Akılcı Kullanımı - *Murat Taşcı*
- 12:45 - 13:00 DMARDların Akılcı Kullanımı - *Emine Uslu Yurteri*
- 13:00 - 13:15 Biyolojik DMARDların Akılcı Kullanımı - *Esin Ertuğrul*
- 13:15 - 14:15 **Panel: Romatolojik Hastalıklarda Tanı ve Tedavideki Zorluklar**
- 13:15 - 13:30 Keratokonjiktivitis Sikkalı Hastalara Klinik Yaklaşım Nasıl Olmalı ve Tedavi Seçimleri Nelerdir? - *Emine Duygu Ersözlü*
- 13:30 - 13:45 Erişkin Still Hastalığında Ayırıcı Tanıda ve Tedavideki Zorluklar Nelerdir? - *Ali Şahin*
- 13:45 - 14:00 Relapsing Polikondritte Tanı ve Tedavi Stratejileri Nasıl Olmalı? - *Döndü Üsküdar Cansu*
- 14:00 - 14:45 **Panel: RA**
- 14:00 - 14:15 RA Erken Tanının Önemi Nedir? Tanı Yöntemleri Nelerdir? - *Levent Kılıç*
- 14:15 - 14:30 RA Tanı ve İzleminde Görüntülemenin Önemi Var mı? - *Meryem Can*
- 14:30 - 14:45 Geç Başlangıçlı RA Hastalarında Ayırıcı Tanıda Neler Düşünülmeli? Klasik RA'dan Farkı Var mıdır? - *Uğur Karasu*
- 14:45 - 15:15 **Panel: Romatolojik Hastalıklarda Sık Karşılaşılan Klinik Sorunlar**
- 14:45 - 15:00 Üveit ile Gelen Hastaya Romatolojik Yaklaşım Nasıl Olmalıdır? - *Atalay Doğru*
- 15:00 - 15:15 Romatolojik Hastalıklarda Malignite Riski Nedir? Malignite İlişkili Romatolojik Hastalıklar Nelerdir? - *Adem Küçük*
- 15:15 - 16:00 **Panel: SSc**
- 15:15 - 15:30 Skleroderma Benzeri Durumlara Klinik Yaklaşım Nasıl Olmalı? - *Servet Yolbaş*
- 15:30 - 15:45 Ağır Cilt Tutulumlu Sistemik Sklerozlu Vakalarda Tedavi Nasıl Planlanmalıdır? - *Soner Şenel*
- 15:45 - 16:00 Erken SSc' de Progresyonu Öngördüren Faktörler Nelerdir? - *Abdülşamet Erden*
- 16:00 - 17:00 **Panel: Romatoloji pratiğinde karşılaşılan güçlükler**
Oturum Başkanı: Ali Taylan
- 16:00 - 16:15 Septik Artrit Tanı ve Tedavisindeki Zorluklar Nelerdir? - *Cem Özişler*
- 16:15 - 16:30 Romatizmal Hastalıklardaki Gebelik Takibi Nasıl Olmalı? - *Hamide Kart Köseoğlu*
- 16:30 - 16:45 Romatizmal Hastalarda Cerrahiye Hazırlık Nasıl Olmalı? Dikkat Edilemesi Gerekenler Nelerdir? - *Nuran Türkçapar*
- 16:45 - 17:00 Karaciğer ve Böbrek Yetmezlikli Hastalarda Romatolojik İlaçların Yönetimi Nasıl Olmalı? - *İsmail Doğan*
- 17:00 - 18:00 **Sözlü Bildiri Oturumu**
- Myokard Tutulumu ile Prezente Olan Igg4 İlişkili Hastalık Olgusu - *Didem Şahin Eroğlu*
- Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastada Moksifloksasin Sonrası Gelişen Toksik Epidermal Nekroliz Olgusu - *Özlem Karakaş*
- Romatoid Artrit Hastalarında Nöropatik Ağrının Hastalık Aktivasyon Kriterleri ile İlişkisi - *Selime Ermurat*
- Konvansiyonel Tedavilere Dirençli Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığında Biyolojik Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi - *Emre Tekgöz*
- Akut Hepatitle Prezente Olmuş Sistemik Lupus Eritematozus: Olgu Sunumu - *Ali Karakaş*
- Okulomotor Sinir Parezisi ile Başvuran Dev Hücreli Arterit Vakası - *Burak İnce*
- Romatolojik Hastalıkların Tanısında Laboratuvar, Görüntüleme ve Patolojinin Klinik Pratikte Kullanımı: Vaka Örnekleri - *Ufuk İlgen*

BİLİMSEL PROGRAM

5 Eylül 2020, Cumartesi

- 13:20 - 14:40 **Moderatör:** *Murat Turgay*
- 13:20 - 13:30 Açılış Konuşması - *Murat Turgay*
- 13:30 - 14:00 Konferans - *Vedat Hamuryudan*
- 14:00 - 14:20 Romatolojik Hastalıklarda Göz Bulguları Nelerdir? - *Nilüfer Yalçındağ*
- 14:20 - 14:40 İnflamatuvar Miyozitlerde Tanıdaki Zorluklar ve Dirençli Vakalarda Kortikosteroid Dışı Tedavi Ajanları Nelerdir? - *Berivan Bitik*
- 14:40 - 15:00 **KAHVE ARASI**
- 15:00 - 16:20 **Moderatör:** *Gülşay Kınıklı*
- 15:00 - 15:20 SSS Vaskülitinin Tanımı ve Tedavi Yaklaşımı Nasıl Olmalı? - *Hakan Emmungil*
- 15:20 - 15:40 RA Tedavisindeki Yenilikler Nelerdir? - *Taşkın Şentürk*
- 15:40 - 16:00 RA' da Kardiyovasküler Risk ve Mortaliteyi Etkileyen Komorbid Durumlar Nelerdir? - *Şükran Erten*
- 16:00 - 16:20 Romatoloji Pratiğinde Tromboza Yaklaşım ve Hasta Takip Esasları Nasıl Olmalı? - *Abdurrahman Tufan*
- 16:20 - 16:40 **KAHVE ARASI**
- 16:40 - 18:00 **Moderatör:** *Şule Apraş Bilgen*
- 16:40 - 17:00 Lupus Antikoagulanı ve Antikardiolipin Antikorları Kimlerde Sorgulanmalı ve Nasıl Yorumlanmalı? - *Bahar Artım Esen*
- 17:00 - 17:20 Romatolojik Hastalıklarda Aşılama: Ne Zaman Yapılmalı? - *Metin Özgen*
- 17:20 - 17:40 ANCA ilişkili Vaskülitlerde Yeni Tedavi Esasları ve İdame Tedavisindeki Görüşler Nasıl Olmalı? - *Fatma Alibaz Öner*
- 17:40 - 18:00 SSc Hastalarında Akciğer Tutulumunun Tanı ve Tedavi Takibi Nasıl Olmalıdır? - *Cemal Bes*
- 18:00 - 18:20 **KAHVE ARASI**
- 18:20 - 19:20 **Moderatör:** *Eftal Yücel*
- 18:20 - 18:40 Enteropatik Artropatiler: Eklem ve Eklem Dışı Bulguları Nelerdir? Tedavideki Ajanların Seçimi Nasıl Olmalıdır? - *Orhan Küçükşahin*
- 18:40 - 19:00 Fibromiyalji Tanı ve Tedavisinde Yenilikler Var mı? - *Ayşen Akıncı*
- 19:00 - 19:20 Romatizmal Hastalıklarda Alveolar Hemoraji: Tedavi Yaklaşımı Nasıl Olmalı? - *Ediz Dalkılıç*
- 19:20 - 19:40 OA Tedavisindeki Yeni Gelişmeler Nelerdir? - *Berna Göker*

BİLİMSEL PROGRAM

6 Eylül 2020, Pazar

- 12:00 - 13:00 **Panel: SLE**
- 12:00 - 12:15 SLE'de Hematolojik Tutulumlar ve Tedavi Yaklaşımı: Ne Zaman ve Nasıl Tedavi Edilmeli? - *Şeminur Haznedaroğlu*
- 12:15 - 12:30 SLE'de Dirençli Cilt Tutulumları ve Tedavideki Zorluklar Nelerdir? - *Gözde Yıldırım Çetin*
- 12:30 - 12:45 SLE'de Hastalık Aktivitesi ve Hasarı Nasıl Değerlendirilmeli? Düşük Hastalık Aktivitesi Nedir? - *Gezmiş Kimyon*
- 12:45 - 13:00 SLE Tedavisinde Yenilikler: Bizi Neler Bekliyor? - *Zeynep Aşlar*
- 13:00 - 13:45 **Panel: İmmunoloji**
- 13:00 - 13:15 Romatolojik Hastalıkların Patogenezinde Mukozal İmmunitenin Önemi Nedir? - *Mehmet Engin Tezcan*
- 13:15 - 13:30 İmmünyetmezlik Sendromları ile İlişkili Romatolojik Bulgular Nelerdir? - *Ender Terzioğlu*
- 13:30 - 13:45 Romatolojik Hastalıkların Tanı ve Tedavi Takibinde Kompleman Sisteminin Önemi Nedir? - *Şule Yaşar Bilge*
- 13:45 - 14:30 **Panel: Vaskülit**
- 13:45 - 14:00 Büyük Damar Vaskülitlerinde Hastalık Aktivitesi Nasıl Değerlendirilmeli? - *Kenan Aksu*
- 14:00 - 14:15 Behçet Hastalığında Damar Tutulumu: Nasıl Değerlendirelim? Nasıl Tedavi Edelim? - *Emire Seyahi*
- 14:15 - 14:30 Vaskülit Kliniği Taklit Eden Durumlar Nelerdir? - *Didem Arslan*
- 14:30 - 15:30 **Panel: SPA**
- 14:30 - 14:45 Erken axSPA Tanısı Koymanın Püf Noktaları Nelerdir? Kimlere Sİ MRG veya HLA B27 İsteyelim? - *Gökhan Sargın*
- 14:45 - 15:00 Reaktif Artrit ve Tedavine Yaklaşım Nasıl Olmalı? - *Hakan Erdem*
- 15:00 - 15:15 PsA'da Yeni Tedavi Ajanları Nelerdir? - *İsmail Uçar*
- 15:15 - 15:30 Entezopati Oluşum Mekanizmaları ve Tedavisinde İzlenecek Yöntemler Nelerdir? - *Rıdvan Mercan*
- 15:30 - 16:30 **Panel: Diğer Romatolojik Hastalıklar**
Oturum Başkanı: İlyas Ercan Okatan
- 15:30 - 15:45 Dirençli GUT Olgularının Yönetimi Nasıl Olmalı? - *Mehmet Akif Öztürk*
- 15:45 - 16:00 IgG4 İlişkili Hastalıklara Klinik Yaklaşım Nasıl Olmalı? Tedavideki Yenilikler Nelerdir? - *Merih Birlık*
- 16:00 - 16:15 Streptokok İlişkili Romatolojik Bulgular Nelerdir? - *Sevinç Can Sandıkçı*
- Sözlü Bildiri Oturumu**
- 16:15 - 17:15 İnflksimab Sonrası Demiyelinizan Polinöropati Gelişen Bir Ankilozan Spondilit İlişkili Amiloidoz Vakasında Secukinumab Deneyimi - *Murat Bektaş*
Mediastinel Lenf Nodu Tüberkülozu İlişkili Reaktif Artrit Olgusu: Poncet Hastalığı - *Semih Gülle*
Psöriatik Artrit Hastalarında Secukinumab Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi - Tek Merkez Deneyimi - *Bahar Dinçer*
- Sözlü Bildiri Oturumu**
- 17:15 - 18:15 Aksiyal Spondiloartritli Hastalarda Radyografik Kalça Tutulumu - *Önay Gerçik*
Sensorimotor Nöropati Etyolojisinde Sjögren Sendromu - *Yeşim Erez*
Behçet Hastalarında Tırnak Yatağı Kapilleroskopi Bulgularının Hastalığın Seyri ile İlişkisi - *Recep Yılmaz*
FMF Proteinüri Gelen Hastada Membranöz Glomerülonefrit Olgusu - *Bahar Özdemir*



KONUŞMA METİNLERİ

ÜVEİT İLE GELEN HASTAYA ROMATOLOJİK YAKLAŞIM NASIL OLMALIDIR?

DR. ATALAY DOĞRU

SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, ROMATOLOJİ BD

Üveit, gözü besleyen ve iris, siliyer cisim ve koroid dokusundan oluşan üvea tabakasının inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Üvea tabakası gözün orta kısmında yer alır ve oldukça damar yapıdan zengindir (1).

Üveit, etiyolojik açısından incelendiğinde 4 gruba ayrılır.

1. Enfeksiyonlar
2. Sistemik immün aracılı hastalıklar
3. Göze sınırlı hastalıklar
4. Üveiti taklit eden (masquerade) sendromlar

Üveite neden olan en sık enfeksiyonlar sitomegalovirus (CMV), herpes simpleks ve herpes zosterdir. Herpes virüs enfeksiyonlarında genellikle tek taraflı kerotoüveit, kornea etkilenmesi mevcuttur. Kutanöz vesiküllerin olması, korneal değişiklikler, korneal his kaybı ve iris atrofisi görülmesi herpes enfeksiyonu ipuçlarıdır. CMV bağlı üveit ise daha çok immün düşük hastalarda görülmektedir. Parazitik bir enfeksiyon olan Toksoplazma üveiti, konjenital kazanılan virüsün normal bireylerde reaktivasyonu sonucu oluşur. Koryoretinal lezyonlar ile şüphelenir ve seroloji ile tanı konulur (2,3).

Enfeksiyonlar, göze sınırlı hastalıklar ve üveiti taklit eden durumlar oftalmologlar tarafından sistemik immün dışı nedenler olarak takip edilir. Geri kalan sistemik immün aracılı hastalıklar üveitlerin %40'ını oluşturmaktadır. Bu nedenle Oftalmologlar dışında en sık üveit hastalarını gören hekim grubu romatologlardır.

Sistemik immün aracılı üveit hastalığı hastalının demografik bilgileri, inflamasyonun yeri, inflamasyonunu süresi, başlangıcı, seyri ve inflamasyonunu karakteri gibi parametrelere göre sınıflandırılabilir. Fakat klinikte en sık kullanılan yöntem inflamasyonun yerine yani anatomik yapılara göre ön, orta, arka ve panüveit şeklinde sınıflandırmaktır. Ön üveit, iris ve ön siliyer cisimde, orta üveit vitreusta, arka üveit ise retina ve koroid te inflamasyon varlığını tanımlamaktadır (4). Ön üveit semptomları görme keskinliğinde hafif bulanıklaşmadan şiddetli ağrı, kızarıklık, fotofobi ve yoğun hipopyon ile ilişkili görme kaybına kadar değişir. Tüm üveit nedenleri ele alındığında en sık görülen üveit tipi ön üveittir. Genellikle tek taraflıdır ve 3 ay içerisinde tam iyileşme görünür. Ön üveit ile başvuran hastaların %50'sinde bir neden bulunamaz ve idiyopatik olarak adlandırılır. Seronegatif Spondilartropatiler (SpA) önemli ön üveit nedenidir. Normal topluma göre 20 kat daha fazla ön üveit gelişme riski mevcuttur. Erkek hastalarda kadınlara kıyasla 2 kat daha sık görülür. Hastalık süresi ile doğru orantılı olarak ön üveit görülme oranı artmaktadır. 10 yıldan az SpA hastalarında %15 civarı görülürken 20 yıl üzerinde hastalığı olan kişilerde %35 görülmektedir. En sık SpA grubu hastalıklardan ankilozan spondilit ve reaktif artritte eşlik etmektedir. Radyografik aksiyel SpA da non-radyografik gruba göre daha sık karşılaşılmaktadır. Üveit şiddeti ve aktivitesi eklem hastalığı ile ilişkili değildir (5,6,7). Uzun üveit süresi, genç yaşta ortaya çıkması, bilateral olması, katarakt, glokom cerrahisi ihtiyacı olması, eş zamanlı SpA veya juvenil idiyopatik artrit (JIA) tanısı konulması, keratik çökelti ve sineşi varlığı remisyonu geciktiren faktörler olarak bilinmektedir (8). SpA dışında ön üveit nedeni olarak sarkoidoz önemli bir hastalıktır. Sarkoidozda ön, orta ve panüveit görülebilir. Hastalar en sık ön üveit ile başvurmaktadır. %20 sarkoidoz hastası göz bulguları ile hekime başvurmaktadır. Diğer bir ön üveit nedeni JIA'dır. ANA pozitif oligoartiküler tipte JIA da %30'a varan oranlarda kronik ön üveit görülmektedir. JIA ilişkili üveit sıklıkla bilateral, ani başlayan, kronik seyredir ve band keratopati, posterior şineşi, katarakt, glokom gibi komplikasyonlar ile ilişkilidir. İlaçlar önemli bir ön üveit nedenidir. Romatoloji pratiğinde sıklıkla kullanılan bifosfanatlar, florokinolon grubu antibiyotikler, TNF inhibitörleri önemli ön üveit nedenleridir. Lokal tedavinin etkinliğine rağmen ön üveitte tekrarlama sık görülür, ancak nadiren vizyonda kalıcı bozulmaya neden olur. Katarakt, glokom, posterior şineşi, artmış göz içi basıncı ve sistoid maküler ödem ile ilişkilidir (9,10).

Orta üveit; görme azalması, göz önünde uçuşan cisimler(floaters) şikayeti ile başvurur. Vitreusda hücre ve pus, pars plana eksüdası, kistoid makula ödemi saptanır. Genellikle bilateraldir. En sık neden olan inflamatuvar hastalık Multipl Skleroz (MS) ve sarkoidozdur.

Arka üveit kötüleşen görme, görme alanı değişiklikleri ile başvurur. Muayenede koryoretinal lezyonlar, retina beyazlama, vasküler kıliflanma saptanır. Ön üveitte görülen gözde kızarıklık ve ağrı arka üveitte beklenmez (11). Ülkemizde en sık arka üveit nedeni Behçet hastalığıdır. Behçet hastalığında üveit en sık göz bulgusudur ve tanı kriterleri içerisinde yer almaktadır. %10-20 Behçet hastası ilk bulgu olarak göz şikayetleri ile başvurur. Hastalık seyriinde 5 yıl içerisinde %60-80 hastada üveit görülür. Arka üveit atakları arasında ön üveit benzeri tam iyileşme olmamaktadır. 5 yıl içerisindeki körlük gelişme riski %15-25 tir. Erkek hastalarda daha ağır seyretmektedir. Arka üveit, vitritis, özellikle venöz ve sıklıkla tıkayıcı retinal vaskülit, maküler ödem ve / veya nekrotizan retinit odakları ile birlikte dir. 2018 yılında yayınlanan 33 merkez, 4868 hastanın katıldığı Türkiye kayıt kütüğü verilerinde en sık görülen enfeksiyon dışı üveit nedeni Behçet hastalığı olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada Behçet hastalığı tüm üveitler içerisinde %24,9 olarak saptanmıştır (12,13).

Ön üveit başlangıç tedavisi lokal terapilerdir. Topikal glukokortikoid (prednisolone acetat %1) ve sikloplejik/midriyatik (siklopentolat) tedavisi ile büyük oranda hastada iyileşme sağlanır. Topikal midriyatik kullanım nedeni pupili kontrol eden kasların spazmına bağlı olan ağrıyı azaltmak ve posterior sineşiyi engellemektir. Midriyatik tedavi kullanılmaması pupiller distorsiyona neden olur ve iris ile lens arasında skar doku oluşur. Atak döneminde steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç kullanımı atak süresini ve sayısını azaltmaktadır. Yılda 3 veya daha fazla ön üveit atağı geçiriyorsa, lokal tedaviler kesildiğinde hızlı nüks görülüyorsa veya 4 hafta içerisinde üveit kontrol edilememişse oral steroid ve immünsupresif tedaviye geçilir. Oral steroid tedavi dozu üveit durumuna göre belirlenir ve 1 ay içerisinde azaltılarak kesilir. Sulfasalazin ve methotreksat tedavileri üveit relaps oranını ve makula ödemi azaltır. Sulfasalazin 2x500 mg başlanıp 2x1000 mg a kadar titre edilir. Methotreksat (MTX) 10-15 mg/hafta başlanıp 25 mg/haftaya kadar yükseltilir. TNF inhibitörleri üveit tedavisinde etkin ilaçlardır. SpA için TNF inhibitör tedavi başlanacaksa 2019 ACR kılavuzunda üveit hikayesinin sorgulanıp eğer varsa monoklonal antikor grubu başlanması önerilmektedir. İzole ön üveit profilaksisi için TNF inhibitör tedavisi başlanması enfeksiyon riskleri ve maliyetleri nedeniyle önerilmemektedir (14,15,16).

Arka üveit tedavisinde topikal steroid (Difluprednate %0.05) ile tedavi başlanır. İntraokular steroid enjeksiyonu yapılabilir. İntraokuler steroid enjeksiyonu ve topikal steroid ile katarakt gelişme riski mevcuttur. Sistemik steroid ve azatioprin (AZA) 2,5 mg/kg/gün tedavisi başlanır. AZA, üveit sıklığını ve yeni göz hastalığı çıkışını azaltır. Siklosporin A (CSA) 2-5 mg/kg/gün dozunda AZA ile birlikte veya AZA kullanılmayan hastalarda steroid ile birlikte kullanılabilir. CSA göz ataklarının sıklığı ve şiddetini azaltır. MTX ile veriler sınırlıdır, bu nedenle sık tercih edilememektedir. Fakat çalışmalarda görme keskinliğini %46 artırdığı bilinmektedir. Mikofenolat mofetil (MMF) ile çalışmaların az olmasına rağmen tedavi seçeneği yokluğunda kullanılabilir (17,18). Başlangıç tedavilere refrakter seyreden hastalarda interferon-alfa (INF-alfa) veya TNF inhibitörü seçilmesine yönelik randomize kontrollü çalışma yoktur. Seçim hastanın tüberküloz durumu, tolerabilite, hekimin deneyimi, sosyal güvence durumuna göre yapılır. INF-alfa 3-6 milyon ünite haftada 3 kez subkutan başlanır. INF-alfa ile İnfliksımab benzer remisyon oranları mevcuttur. Çalışmalarda sürekli remisyon ve steroid kesilme oranları INF-alfanın daha yüksektir. İnfliksımab ile 24 saat sonra etkinlik başlarken, INF-alfa 2-4 hafta sonra başlamaktadır. İnfliksımab ile en belirgin yan etki enfeksiyonlar iken INF-alfa ile grip benzeri tablo, depresyon, lökopeni, trombositopeni, alopesi, transaminaz yüksekliği olabilmektedir. TNF inhibitörleri CSA ve AZA ile birlikte kullanılabilir (19). İnfliksımab ve Adalimumab (ADA) ile birçok çalışma mevcuttur ve %80-90 remisyon oranlarına ulaşılmaktadır. ADA ve infliksımab karşılaştırmalı çalışmada ön kamara inflamasyonu, vitritis ve görme keskinliği artışında ADA daha etkin saptanmıştır. Diğer bir tedavi seçeneği olarak ritüksımab, MTX ve Steroid ile siklofosamid, AZA ve steroid kombinasyonu karşılaştırıldığında toplam hastalık indeksinde daha etkin saptanmış. Primer ve sekonder sonlamın noktalarında üstünlük yoktur (20,21). Tosilizumab refrakter üveitte diğer biyolojik tedavilere alternatif bir tedavidir (22). Pegile INF-alfa, sekukinumab, daclizumab, gevokizumab ile yapılan çalışmalarda pleseboya üstünlük sağlanamamıştır (19).

Kaynaklar

1. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:509.
2. Tsiroki T, et al. A Focus on the Epidemiology of Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(1):2-16.
3. Gueudry J, Muraine M. Anterior uveitis. *J Fr Ophtalmol*. 2018 Jan;41(1):e11-e21.
4. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140(3):509-16
5. Rosenbaum JT, Asquith M. The microbiome and HLA-B27-associated acute anterior uveitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(12):704-713.
6. Varkas G, Vastesaeger N, Cypers H, et al. Association of Inflammatory Bowel Disease and Acute Anterior Uveitis, but Not Psoriasis, With Disease Duration in Patients With Axial Spondyloarthritis: Results From Two Belgian Nationwide Axial Spondyloarthritis Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2018 Oct;70(10):1588-96.
7. Haroon M, O'Rourke M, Ramasamy P, et al. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1990.
8. Sobrin L, Pistilli M, Dreger K, et al. Factors Predictive of Remission of Chronic Anterior Uveitis. *Ophthalmology*. 2019. pii: S0161-6420(19)32301-2.
9. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:137.
10. Sève P, Cacoub P, Bodaghi B, et al. Uveitis: Diagnostic work-up. A literature review and recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev*. 2017;16(12):1254-64.
11. Chora I, Borges T, Dias C, et al. Clinical Management of Uveitis in Systemic Rheumatic Autoimmune Diseases in Adults. *Autoimmun Infec Dis* 2015;1:1.
12. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:373.
13. Ksiazia I, Abroug N, Kechida M, et al. Eye and Behçet's disease. *J Fr Ophtalmol*. 2019;42(4):e133-e46.
14. Zu Hoerste MM, et al. The effect of methotrexate and sulfasalazine on the course of HLA-B27-positive anterior uveitis: results from a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(10)
15. Espinosa G, Muñoz-Fernández S, et al. Treatment recommendations for non-infectious anterior uveitis. *Med Clin (Barc)*. 2017;149(12):552.e1-552.e12.
16. Ward et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care & Research* 2019;71:1285-99.
17. Hamuryudan V, et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):769-74.
18. Davatchi F, et al. Methotrexate in ocular manifestations of Behçet's disease: a longitudinal study up to 15 years. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(5):568-77.
19. Yesim Ozguler et al. Management of major organ involvement of Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2018;57(12):2200-12.
20. Atienza-Mateo B, et al. Comparative Study of Infliximab Versus Adalimumab in Refractory Uveitis due to Behçet's Disease: National Multicenter Study of 177 Cases. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(12):2081-2089.
21. Davatchi F, et al. Rituximab in intractable ocular lesions of Behçet's disease; randomized single-blind control study (pilot study). *Int J Rheum Dis* 2010;13(3):246-52.
22. Atienza-Mateo B, et al. Anti-interleukin 6 receptor tocilizumab in refractory uveitis associated with Behçet's disease: multicentre retrospective study. *Rheumatology(Oxford)*. 2018;57(5):856-64.

SENTETİK DMARDLARIN AKILCI KULLANIMI

EMİNE USLU YURTERİ

HATAY DEVLET HASTANESİ

Romatoid artrit (RA) yıkıcı seyreden, kronik, inflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır. Sadece eklem hasarı değil pek çok sistemik etkisi de bulunmaktadır. Hastalarda tedavi gecikmesine veya etkin tedavi başlanmaması neticesinde kalıcı sekel ve iş göremezlikle sonuçlanan morbidite ve mortaliteye neden olabilmektedir.

Bu nedenle RA' da akılcı, hızlı ve sistematik tedavi planının yapılması elzemdir.

Tedavi planı yapılırken, maliyet ve etkinlik arasındaki denge, hastaya göre tedavi seçimi, ek hastalıklar gibi pek çok durum değerlendirilmesi gerekmektedir.

Klasik hastalık modifiye edici ilaçlar;

1. Metotreksat
2. Leflunamid
3. Sulfasalazin
4. Hidroksiklorokin

1-Metotreksat

Herhangi bir kontrendikasyon yoksa her hastaya ilk tedavi seçeneğimiz metotreksat (Mtx) olmalıdır (1). Mtx kullanımında 4-6 haftada 0.3 mg/kg/hafta doza ulaşmak gerekliliğine dikkat edilmelidir (2).

Başlangıç tedavisi olarak Mtx+glukokortikoid kullanımının, sertolizumab, tocilizumab ve abatacept +Mtx kullanımı kadar etkili olduğu gösterilmiştir (3).

Mtx alamayan hastalarda leflunamid veya sulfasalazin denenmelidir. Mtx tedavisini alamayan hastalara direk biyolojik hastalık modifiye edici ajan (bDMARD) veya hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ajan (tsDMARD) verilmesi tartışılmaktadır, bu grupları kıyaslayan bir çalışma yoktur (2).

Mtx ile tedavi başlanılan hastada yanıt alınamazsa, kötü prognostik faktör yoksa, diğer klasik hastalık modifiye edici ajanlar (csDMARD) denenebilir (2).

Mtx radyografik progresyonu azaltmaktadır (4). Oral tedavide bölünmüş doz uygulaması biyoyararlanımı artırmaktadır (5).

İştahsızlık, bulantı, diare, stomatit, alopesi, hepatotoksisite (kesilmesini takiben fulminan karaciğer yermezliği dahil), pulmoner toksisite, jinekomasti, ateş izlenebilmektedir (5).

Teratojenik etkisi mevcuttur, gebelik planından 3 ay önce kesilmesi önerilmektedir (5).

2-Leflunamid

Romatoid artrit tedavisinde orta doz mtx kadar etkilidir (5). Etkinliği hızlı başlamaktadır (4 hafta).

Mtx ile kombine edilmesi planlanıyorsa, leflunamid 10mg/gün ile başlanıp gerekirse doz artırılmalıdır (6).

Diare (ilk 3 ayda), bulantı, kilo kaybı, baş ağrısı, parestezi, hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı, sitopeni gibi pek çok yan etkileri mevcuttur (5).

Gebelik planı olabilecek hastalara leflunamid verilmemelidir. Gebelik düşünen hastalara kolestimamin ile arındırma protokolü uygulanmalı, leflunamid düzeyi 0.02 mg/mL nin altına inince gebeliğe izin verilmelidir. Erkekler için net bir veri olmakla birlikte baba adaylarına da ilacın kesilerek arındırma protokolü uygulanması önerilmektedir (5) .

3-Sulfasalazin

2gr/gün dozunda sulfasalazin (ssz) RA' da inflamatuvar aktiviteyi ve radyografik progresyonu azaltmaktadır (7).

Hidroksiklorokin, steroid ve ssz kombinasyonu, tek başına mtx'dan daha etkin olduğu gösterilmiştir (8).

Bulantı, diare, baş ağrısı, cilt döküntüsü, sitopeni, eosinofilik pnomoni gibi yan etkileri mevcuttur (5)

Gebelikte folik asit replasmanı ile birlikte kullanılabilir (5).

4-Hidroksikolorokin

Hiperlipidemi, tromboz ve diyabet üzerinde olumlu etkileri mevcuttur (9).

Bulantı, iştahsızlık, kramp, cilt renginde koyulaşma ve retinopati gibi yan etkileri mevcuttur (10).

5mg/kg dozunda kullanımı ile retinal toksite riski en aza indirmek mümkündür (11).

Tedavide ilaç seçiminden çok, sıkı hastalık kontrolünün önemli olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (12).

cDMARD lardan bDMARDlara geçimde acele etmek ne kadar maliyeti artırır, kalmakta direnmekte bir o kadar morbidite riski oluşturacağından, hastalarda sıkı bir takip ve hekimin uyanık olması önem arz etmektedir.

İlaçların laktasyon ve gebelikte kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Josef S Smolen, Robert B M Landewe, Johannes W J Bijlsma et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. Annals of Rheum. Dis.2020 jan
2. Gaujoux-Viala C, Rincheval N, Dougados M, et al. Optimal methotrexate dose is associated with better clinical outcomes than non-optimal dose in daily practice: results from the ESPOIR early arthritis cohort. Ann Rheum Dis 2017;76:2054-60.
3. Lund Hetland M, Haavardsholm EA, Rudin A, et al. A multicenter randomized study in early rheumatoid arthritis to compare active conventional therapy versus three biological treatments: 24 week efficacy and safety results of the NORD-STAR trial. Arthritis Rheumatol 2019;71:5237-40.
4. Coury FF, Weinblatt ME. Clinical trials to establish methotrexate as a therapy for rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2010; 28
5. Marc C. Hochberg, Alan J. Silman, Josef S. Smolen et al. Rheumatology, sixth edition
6. Kremer J, Genovese M, Cannon G et al. Combination of leflunamide and methotrexate therapy for patients with active rheumatoid arthritis failing MTX monotherapy:open-label extension of a randomized double blind placebo controlled trial. J rheumatol 2004; 31: 1521-31
7. Jones G1, Halbert J, Crotty M, et al. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. Rheumatology (Oxford) 2003;42:6-13
8. de Jong PH, hazes JM, Barendregth PT et al. Induction therapy with a combination of DMARDs is better than MTX monotherapy. Ann Rheum. Dis . 2013; 72-8
9. Petri M. Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody-positive patient. Curr Rheumatol Rep 2011; 13:77-80

10. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second line drugs in rheumatoid arthritis: results of two meta analysis. Arthritis Rheum. 1990; 33:1449-61
11. Daniel J Wallace, Antimalarial Drugs in the treatment of rheumatic Disease, uptodate,2019
12. Alexandros A, Drosos Eleftherios Pelechas, Paraskevi V. Voulgari et al. Treatment strategies are more important than drugs in the management of rheumatoid arthritis Clinical Rheumatology , jan 2020.

NON-STERÖİD ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLARIN (NSAİİ) AKILCI KULLANIMI

MÜÇTEBA ENES YAYLA

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ROMATOLOJİ

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) akılcı ilaç kullanımını 1985 yılında, kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre uygun ilacı, uygun süre ve dozda, en uygun maliyetle ve kolayca sağlayabilmeleri olarak tanımlamıştır (1). Steroid olmayan antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar (NSAİİ) yapısal olarak heterojen olmasına rağmen benzer etki ve yan etki gösteren ilaçlardır. (2). Ağrı ve inflamasyonu azaltma özelliği gösterirler. Basit kas iskelet sistemi ağrılarında, romatolojik hastalıkların tedavisine kadar geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Türkiye 2014 yılı verilerinde geriatrik hastalarda yaklaşık 13 milyon NSAİİ ve antiromatizmal ilaç reçetesi yazılmıştır (3). Bu kadar sıkça yazılan ilaçların akılcı kullanımı önem arz etmektedir.

Hastalara uygun NSAİ ilaçların seçimi birçok faktöre bağlıdır. Hastalarda etkinlik bireysel olarak farklılık gösterebilir, bunun yanında eşlik eden komorbid durumlar ve kullanılan ilaçlar uygun NSAİİ seçiminde önemli bir basamaktır (4).

Ağrı kesicilerin kullanımı M.Ö 1500' lü yıllara dayanır. Mısır papirüslerinde karın ve bel ağrısı için mersin ağacı yaprağı kullanıldığı belirtilmiştir. Yine Hipokrat zamanında söğüt ağacının kabuğu bel ağrısı için kullanılmıştır. 1763 yılında modern bir şekilde salisilat içeren bitki kullanımı Rahip Edward Stone tarafından gerçekleştirilmiş ve ateş düşürücü etkisi tanımlanmıştır. 1850-60 yılları arasında salisilat tanımı yapılarak üretimi gerçekleştirilmiş, antipiretik, antiseptik ve analjezik olarak kullanımı yaygınlaşmıştır. 1899 yılında aspirin üretilmiştir. 1976'da siklooksijenaz (COX) enzimi tanımlanmış ve takip eden çalışmalarda COX-2 izoenzimi saptanmış ve modern NSAİ ilaçların gelişimi hız kazanmıştır (5).

NSAİİ etkilerini araziyonik asitten prostoglandin sentezini sağlayan COX enzimini inhibe ederek gösterirler. Prostanoidler (PGE2, PGI2 ve Tromboxan A2) hücre fonksiyonlarının lokal yönetiminde önemli rollere sahiptir. NSAİ ilaçların bloke ettiği COX enziminin iki ayrı izotipi vardır; COX1 ve COX 2. NSAİİ farklı potansiyellerle bu iki enzimi de bloke edebilirler (6). COX1 birçok dokuda bulunur. Gastrik mukozanın korunması, renal akımın sağlanması ve trombosit agregasyonu gibi birçok fizyolojik olayda rol alır. COX2 izoenzimi ise lökositler, vasküler endotel hücreler ve sinovisitlerde bulunur. Daha çok inflamatuar yanıt ile ilgilidir (7).

NSAİ ilaçların oral absorpsiyonu genellikle iyidir. %95-99 plazma proteinlerine bağlanarak dolaşıma katılırlar ve karaciğerde metabolize olup glomeruler filtrasyon ya da tübüler sekresyon ile atılıma uğrarlar. Yarı ömürleri çeşitlilik gösterir (8). NSAİ ilaçlar kimyasal yapıları, yarı ömürleri ve COX enzim seçiciliklerine göre sınıflandırılmaktadır (6).

NSAİ ilaçlar romatoloji pratiğinde sıklıkla anti-inflamatuar ve analjezik etkileri nedeniyle kullanılırlar. Bunun yanında anti-piretik ve antitrombotik etkileri de mevcuttur. Klinik kullanımda romatoid artritli hastalarında sabah tutukluğunu ve ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Bunun yanında akut faz reaktanlar veya radyolojik progresyon üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (9). NSAİ ilaçların, analjezik etkileri anti-inflamatuar etki gösterdikleri dozlarından daha düşük dozlarda ortaya çıkabilmektedir. Periferik dokularda ve santral sinir sisteminde etkisini göstererek ağrı kesici özellik gösterirler. PGE2 inhibisyonunu sağlayarak antipiretik etki oluştururlar. Ayrıca trombositlerdeki COX1 inhibisyonu ile antiagregan etki gösterirler. Aspirin bu enzimi geri dönüşümsüz olarak inhibe ederken diğer klasik NSAİ ilaçlar doz bağımlı ve geçici enzim inhibisyonu yaparlar (6, 10).

Tüm NSAİ ilaçlar benzer yan etki profillerine sahip olmalarına karşın, biyoyararlanım, yarı ömür ve COX enzim seçiciliklerine göre yan etki farklılığı gösterebilmektedirler. Yaş ile istenmeyen etkiler artış gösterir (6). NSAİ ilaçların en sık istenmeyen semptomları genellikle gastrointestinal sistem (GIS) ile ilgilidir. En sık bulantı, abdominal ağrı ve diyareye neden olurlar. Hastalarda semptomatik ülserler de oluşabilir. Fazla miktarda alkol kullanımı, helicobacter pylori varlığı, aspirin,

klopidogrel, warfarin ve glukokortikoid kullanımı ile ülser oluşum riski artmaktadır (8). COX2 selektif ajanlar GIS yan etkileri açısından daha güvenlidirler (11,12). Trombositlerdeki COX-1 enzimi trombosit agregasyonundan sorumludur. Bunun yanında endotel hücrelerinde COX-2 enzimi PGI2 sentezi ile anti trombotik etki göstermektedir. Bu iki enzimin dengesi tromboz açısından önemlidir. NSAİ ilaçlar, aspirin ve kısmen naproksen hariç, trombositlerdeki COX1 enzimini geçici ve kısa süreli inhibe ederler. Bunun yanında hem COX2 selektif hem de klasik NSAİ ilaçlar endoteldeki COX 2 enzimini inhibe ederek anti trombotik mekanizmayı da bloke edebilirler. Bundan dolayı kardiovasküler sistemde miyokardiyal infarktüs, inme ve kalp yetmezliği semptomlarında belirginleşme gibi istenmeyen birçok etkiye neden olabilmektedirler. Ayrıca bazı NSAİ ilaçlar aspirinin antitrombosit etkinliğini de engelleyebilmektedir (13,14). Kardiovasküler yan etkileri en aza indirmek için kısa yarı ömürlü, düşük dozda NSAİİ kullanımı düşünülebilir. Renal vasküler yapılar, mezengial hücreler ve toplayıcı alanlardaki hücrelerde COX-1 enzimi yüksek oranda bulunur. COX-2 enzimi ise vasküler alan, makula densa ve medüller interstisyel hücreler ile sınırlı bölgede bulunur. Makula densada yüksek renin seviyelerinde COX-2 ekspresyonu artar. Prostaglandinler sodyumun (Na) renal atılımını artırır (15,16). Düzenli NSAİ ilaçların kullanımı ile kan basıncında 5-10 mmHg'lık bir atış olabilmektedir (17). Sonuç olarak NSAİİ, prostoglandinin renal natriüretik ve vasodilatör etkilerini bloke ederek su ve tuz tutulumu, ödem, akut renal yetmezlik, kan basıncı kontrolünde zorlaşma ve hiperkalemi gibi renal yan etkilere neden olabilmektedir (6). NSAİİ asemptomatik karaciğer hasar testi yüksekliğinden akut hepatik yetmezliğe kadar geniş bir alanda ilaç ilişkili karaciğer hasarı da oluşturabilmektedirler (11).

NSAİ ilaçlar büyük oranda plazma proteinlerine bağlanarak dolaşıma katılır. Bu yüzden birçok ilaç ile etkileşimi olabilir. Sülfanilüre, oral antikoagulan, fenitoin, sulfonamid grubu ilaçlar ve metotreksat gibi ajanların bağlanacağı plazma proteinlerine bağlanarak bu ilaçların serbest formlarının artışına yol açarlar (18). Anti-hipertansif ilaçların etkilerini azaltırlar. Özellikle ibuprofen olmak üzere, tüm NSAİİ aspirinin antitrombotik etkisini azaltırlar (19).

NSAİİ reçete edilirken dikkat edilmesi gereken unsurlardan ilki doğru tanı ile tedavinin planlanmasıdır. Tedavide amaçlanan hedef ortaya konmalı, hastanın eşlik eden hastalıkları belirlenmelidir. NSAİİ tedavinde önemli bir konu ilaç yanıtlarının bireysel olarak değişebilmesidir, bundan dolayı hastaya en uygun ilaç seçilmelidir. İlaç reçete edilmesi planlandıktan sonra etkin olan en düşük doz ile tedaviye başlanmalı ve tedavi süresi mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. İki NSAİİ bir arada kullanılmamalıdır. Olası yan etkileri önlemek amacıyla sigara, hiperlipidemi, obezite gibi modifiye edilebilir risk faktörlerini yönetmek gereklidir (20). Uygun dozda ve sürede tedavi yanıtı alınmadı ise başka grup bir NSAİİ denenebilir. Kronik olarak NSAİİ kullanan hastalarda en az yılda bir defa tam kan sayımı, BUN, kreatinin, ALT ve AST değerleri kontrol edilmelidir (4,21).

Sonuç olarak, NSAİİ sık reçete edilen ilaçlar olup doğru endikasyonda, hastaların ek hastalıkları ve risk faktörleri göz önünde bulundurularak, en düşük doz ve en kısa süreli tedavi planı ile kullanılması önem arz etmektedir.

Kaynaklar

1. WHO "Effective Public Education" in promoting rational drug use. WHO Programme on Essential Drugs and International Network for the Rational Use of Drugs, Nairobi, (1987)
2. Buer JK. Origins and impact of the term 'NSAID'. *Inflammopharmacology* 2014;22:263-7.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Reçete Bilgi Sistemi Verileri, 2015
4. Solomon D.H. NSAIDs: Therapeutic use and variability of response in adults. 2020.
5. Vane JR, Botting RM: The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. In Bazan N, Botting J, Vane J, editors: *New targets in inflammation: inhibitors of COX-2 or adhesion molecules*, London, 1996, Kluwer Academic Publishers and William Harvey Press, pp 1-12.
6. Firestein, Gary S., et al. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2016.
7. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56:387-437.
8. Grosser T, Smyth E, FitzGerald GA. Anti-inflammatory, antipyretic and analgesic agents; pharmacotherapy of gout. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*.

- 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011:959-1004
9. Hochberg MC. New directions in symptomatic therapy for patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;32:4-14.
 10. Yaksh TL, Dirig DM, Conway CM, et al: The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E2 is mediated by inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci* 21:5847-5853, 2001.
 11. Hernandez-Díaz S, García Rodríguez LA. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2001;110(suppl): S20-S27.
 12. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001;345:433-442.
 13. Garcia Rodriguez LA, Tacconelli S, Patrignani P: Role of döşe potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general populations. *J Am Coll Cardiol* 52:1628-1636, 2008.
 14. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382:769-779.
 15. FitzGerald GA: The choreography of cyclooxygenases in the kidney. *J Clin Invest* 110:33-34, 2002.
 16. Harris RC, Breyer MD: Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. *ClinJ Am Soc Nephrol* 1:236-245, 2006.
 17. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al: Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 40:604-608, 2002.
 18. Brater DC: Drug-drug and drug-disease interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 80:62-77, 1986.
 19. McGettigan P, Henry D: Cardiovascular risk with non-steroidal antiinflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 8:e1001098, 2011.
 20. Patrono C. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Rheumatology* 7th edition. Chapter 63, p480-487. 2019.
 21. [Bingham CO 3rd, Smugar SS, Wang H, Tershakovec AM. Early response to COX-2 inhibitors as a predictor of overall response in osteoarthritis: pooled results from two identical trials comparing etoricoxib, celecoxib and placebo. *Rheumatology \(Oxford\)* 2009; 48:1122.](#)

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS'TA HASTALIK AKTİVİTESİ VE HASARI NASIL DEĞERLENDİRİLMELİ? DÜŞÜK HASTALIK AKTİVİTESİ NEDİR?

GEZMİŞ KİMYON

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ABD, ROMATOLOJİ BD

Sistemik lupus eritematozus (SLE) pek çok organı etkileyen, çevresel, hormonal ve genetik faktörlerin rol oynadığı, kronik, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Her yaşta görülse de doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sık görülür. SLE relaps ve remisyonlarla seyreden ve çok geniş bir klinik spektrumu olan bir hastalıktır. Deride çok hafif döküntü gibi hafif bir klinik bulgu veya mortalitesi yüksek viseral organ tutulumunun olduğu ağır bir tablo şeklinde olabilir. Oldukça heterojen bir kliniği olan SLE deri-mukoza, kas iskelet, böbrek, solunum, hematolojik, nörolojik, oftalmolojik, gastrointestinal sistem gibi çok farklı organ tutulumları görülebilir (1). SLE tanısı klinik ve serolojik bulgular ile konulmaktadır. Ayrıca bazı sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. İlk olarak 1982'de yayınlanan ve 1997'de revize edilen ACR kriterleri (American College of Rheumatology) ve 2012'de yayınlanan SLICC SLE klasifikasyon kriterleri çeşitli klinik ve serolojik bulgulardan oluşur (2). Ancak bu kriterler SLE'nin bütün bulgularını kapsamaz ve hastalık aktivitesini değerlendirmede yardımcı olmaz. SLE hastalık aktivitesini değerlendirmek kolay olmayabilir ve karşımıza çeşitli zorluklar çıkabilir. SLE aktivitesini değerlendirirken örneğin romatoid artrit hastalarındaki gibi eklem bulgularının baskın olduğu bir hastalık var iken, SLE'de çok farklı organ tutulumları olabilmektedir. Ayrıca tanı konamayacak kadar silik bulgulardan yaşamı tehdit eden şiddette bir spektruma kadar değişkenlik gösterebilir. Hastalık aktivitesi ayrıca hastalığın yarattığı kronik hasar ile karışabilir ve akut alevlenme ve aktif hastalığın kronik hasarla ilişkili bulgulardan ayrılması verilecek tedavi kararı açısından da önemlidir. Yine SLE'de steroid ve immunsupresif ilaçlar sıklıkla kullanılır ve bu ilaçların yan etkilerinin de hastalık aktivitesinden ayırt edilmesi gerekir. Başka bir konu ise eşlik eden komorbid durumlardır. Başta enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli komorbid hastalıklar kolaylıkla hastalık aktivitesi ile karıştırılabilir. SLE'de hastalık aktivitesini değerlendirirken bu faktörlerin göz önüne alınması ve hastanın bütüncül bir bakış ile değerlendirilmesi önemlidir (3). SLE için geliştirilen hastalık aktivite indeksleri hastaların takibinde ve tedavi kararını değerlendirirken faydalı olabilir. Yine de hastanın sistematik değerlendirilmesi, başta kan basıncı olmak üzere sistemik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri (tam kan, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP gibi akut faz testleri), SLE'de ayrı bir önemi olan idrar tetkiki, ayrıca dsDNA ve C3 ile C4 gibi kompleman testleri gibi serolojik testler, ayrıca tutulan organa göre yapılan daha ileri testler ile hastanın bir bütün halinde değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

SLE Hastalık Aktivite İndeksleri

Günümüze kadar SLE için pek çok hastalık aktivite indeksi geliştirilmiş olmasına rağmen altın standart bir yöntem yoktur. Bu indekslerin geliştirilmesindeki en önemli amaçlardan biri gözlemsel ve klinik çalışmalarda ve yeni tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinde standart yöntem arayışıdır. Aynı zamanda bu indeksler SLE hastalarının tedavilerinin düzenlenmesinde yardımcı olması beklenir. Global hastalık aktivitesi veya organa/sistemlere ait aktivite ölçümü yapılır. Genellikle 1 ay önceki veya kısa süre önceki semptom ve bulgular değerlendirilir. Çoğunlukla hematolojik ve biyokimyasal parametreler bu indekslerde yer alır. Ayrıca bazı indekslerde dsDNA gibi immünolojik parametrelerde değerlendirilir. En sık kullanılan indeksler BILAG, SLEDAI, SLAM, ECLAM, LAI gibi indekslerdir (4).

BILAG (British Isles lupus assesment group index) doktorun tedavi etme niyetini gösteren ve son 1 aylık hastalık aktivitesini değerlendiren bir indekstir. Diğer indekslerden farkı organa / sisteme ait aktiviteyi değerlendirmesidir. Toplamda 8 organ sistemde 86 parametre değerlendirilir ve puanlama sistemi ile skorlanır. Farklı versiyonları da daha sonra geliştirilmiştir. Laboratuvar testlerinden hemoglobinin, beyaz küre, trombosit ve idrar değerlendirilir ve immünolojik testleri içermez. Sonuç olarak 5 kategori belirlenir ve hastalık aktivitesi ve ilaç önerileri yapılır. Örneğin sonuç kategori A olarak saptanırsa bu ciddi

hastalık aktivitesini gösterir ve 20 mg/gün üzerinde prednisolon eşdeğeri tedavi gerektirir. Kategori E ise sistem tutulumu olmayan ve aktivite saptanmayan hastalık anlamına gelir. Ayrıca bu skorlama sistemi sayısal değere dönüştürülebilir. BILAG genel olarak geçerlilik ve güvenilirliği yüksek ve tedavi etkisini görmede kullanılabilir. İlaç çalışmalarında sık kullanılır. Gebelikte kullanılmak üzere bir versiyonu geliştirilmiştir. Ayrıca deri gibi organa özgü aktiviteyi değerlendirilebilir. SLEDAI ile kolerasyonu iyi olan BILAG'ın en önemli dezavantajı uzun olması, poliklinikte yapmasının zaman alıyor olmasıdır (3,5). SLEDAI (systemic lupus erythematosus disease activity index) son 10 gün içindeki hastalık aktivitesini ölçer. Klinik ve laboratuvar toplam 24 değişkenden oluşan global bir hastalık aktivite indeksidir. Hastalık aktivitesi 0-105 puan arasında skorlanır. C3 C4, dsDNA gibi immünolojik parametreleri de içerir. Gebelikte kullanılan SLE-P-DAI ve immünolojik testleri içermeyen MEX SLEDAI gibi farklı versiyonları vardır. Genelde 5 puanın üstündeki değerler tedavi endikasyonudur. Avantajı halsizlik, artralji gibi subjektif semptomlara yer vermemesi ve kullanımının kolay olmasıdır. Dezavantajı ise değişime duyarlılığı düşüktür ve semptomlardaki kötüleşme ya da düzelmeyi değerlendirmemesidir (3,6,7). SLAM (Systemic Lupus Activity Measure) klinik 9 organ/sistem ve 7 laboratuvar parametresi içeren global aktivite skorudur. Son 1 ay içerisindeki aktiviteyi ölçer. Toplam skor 84 olarak puanlanır. Subjektif bulguları da içerir. Tutulan organın önemini gözlemeksizin eşit değer vermesi dezavantajıdır. SLAM ile hastalığın ciddiyetini belirlemek güç olabilir (8). ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) global aktivite skoru olup son 1 aydaki hastalık aktivitesini gösterir. Klinik ve serolojik 15 parametre içerir ve 0-17.5 puan arasında skorlanır. Önemli özelliği retrospektif olarak kullanılabilmesidir. Tutulumun ciddiyetini iyi yansıtmaması ise dezavantajıdır (3,4). LAI (Lupus Activity Index) son 2 hafta içindeki aktiviteyi gösteren global bir hastalık aktivite indeksidir. Klinik, laboratuvar ve 4 tane vizüel analog skaladan oluşan pratik bir indekstir. Ancak genellikle tek başına kullanılmaz (4). Yukarıda bahsi geçen 5 indeks dışında pek çok indeks daha geliştirilmiştir. Bu durum tüm bu indekslerin ideal olmamasından ve çeşitli dezavantajlarının olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca CLASI (The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) ve Renal-SLEDAI gibi organa özgü indekslerde geliştirilmiştir. Kompozit indekslerde vardır ve bunlar tedaviye yanıtın duyarlılığının artırılması için geliştirilmiştir. SRI (SLE responder index), SLEAI-2K, BICLA (BILAG Based Combined Lupus Assessment) kompozit indekslere örnek olarak verilebilir (9).

SLE'de Hasar Nasıl Değerlendirilmeli?

SLE'de steroid ve immünsupresif gibi ilaçların etkin kullanımı ile genellikle hastalık aktivitesi kontrol altına alınabilmektedir. Bu durum yıllar içerisinde SLE mortalitesinin azalmasına yol açmıştır. Ancak prematür ateroskleroz gibi komorbid durumlar veya osteoporotik fraktür gibi ilaç yan etkileri yıllar içerisinde sıklıkla artar ve bu durum SLE morbiditesinde artışa yol açar (3). Dolayısıyla hastalık aktivitesi ile kronik hasarı ayırt etmek SLE'de önemlidir. Hasar ve hastalık aktivitesinin ayrımı aşırı tedavinin de (over-treatment) önüne geçecektir. SLICC / ACR hasar indeksi SLE hastalarında kronik hasarı değerlendirmek için en sık kullanılan indekslerden biridir. Toplam 12 sistem değerlendirilir ve 41 maddeden oluşur. Bulguların 6 ay sürmesi veya miyokard enfarktüsü gibi patolojik hasar bırakması durumunda değerlendirmeye alınır. SLICC / ACR hasar indeksi renal yetmezlik, pulmoner fibrozis gibi SLE ilişkili ve katarakt gibi ilaç yan etkileri ile ilişkili bulguları içerir. Erken dönem hasar skoru yüksek olanlarda mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10,11).

SLE'de Düşük Hastalık Aktivitesi Nedir?

SLE'de tam remisyon kavramı net olarak tanımlanmamış olup, klinik bulgusu olmayıp serolojik aktivitesi devam eden hastaların konumunun ne olduğu gibi tartışılan durumlar vardır. Ayrıca tam remisyon oranları ile ilgili bilgiler çelişkili olup, tam remisyon genellikle kalıcı değildir. Dolayısıyla düşük hastalık aktivitesi daha geçekçi bir hedef olarak belirlenebilir. SLE'de düşük hastalık aktivitesi için 3 farklı tanım yapılmıştır. Bunlar MDA (minimal disease activity) minimal hastalık aktivitesi, LDA (low disease activity) düşük hastalık aktivitesi ve LLDAS (lupus low disease activity state) lupus düşük hastalık aktivite durumudur. Bu 3 indeksin ortak ve farklı yönleri vardır. Örneğin hepsinde hematolojik bulgular tanımlanmışken, cilt bulguları LDA ve LLDAS'de var, MDA'da yoktur. Aktif seroloji (dsDNA, C3,C4) sadece LLDAS'de tanımlanmıştır. MDA SLEDAI-2K \leq 1 olması ve kinin, standart doz immünsupresif ve prednizon \leq 5 mg/gün olması şeklinde tanımlanmıştır. LDA SLEDAI-2K \leq 2 olması ve hastaların sadece kinin kullanması durumudur. LLDAS ise SLEDAI-2K \leq 4 olması ancak major organ sistem aktivitesinin olmaması, doktor global değerlendirme skorunun \leq 1 ve yeni aktivitenin olmaması ve prednizon \leq 7.5 mg/gün, kinin, standart doz immünsupresif ve biyolojik tedavi alma şeklinde tanımlanmıştır. Bu tanımlar içerisinde en sıkı olanı

MDA'dır. Bu indeksler hasar ve mortalite ile uyumlu oldukları gösterilmiştir. Günlük pratik ve klinik çalışmalarda terapötik bir hedef olarak kullanılabilir (12).

Özetle SLE hastalık aktivitesi ve hasarının değerlendirilmesinde ve düşük hastalık aktivitesini tanımlayan altın standart bir yöntem yoktur. SLE hastalık aktivite ve hasarını değerlendirirken bütüncül yaklaşım kullanılmalıdır. Hastaların takibi ve özellikle tedavi kararında indekslerin kullanımı faydalı olabilir.

Kaynaklar

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. N Eng J Med. 2011 Dec 1;365(22):2110-21.
2. Petri M et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Aug;64(8):2677-86.
3. Griffiths B et al. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2005 Oct;19(5):685-708.
4. Ward MM et al. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2000 Mar;27(3):664-70.
5. Hay EM et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. QJ Med. 1993;86:447-58.
6. Gladman DD et al. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. J Rheumatol 2002;29 :288-91.
7. Bombardier C et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patient. The Committee on Prognosis Studies in SLE. Arthritis Rheum 1992;35:630-40.
8. Bae SC et al. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Lupus 2001;10(6):405-9.
9. Furie RA et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum 2009;61:1143-51.
10. Dayal NA et al. The SLICC damage index: past, present and future. Lupus 2002 11;4:261-265.
11. Gladman DD et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997 May;40(5):809-13.
12. Tselios K et al. How can we define low disease activity in systemic lupus erythematosus? Semin Arthritis Rheum. 2019 Jun;48(6):1035-1040.

KARACİĞER VE BÖBREK YETMEZLİKLİ HASTALARDA ROMATİZMAL İLAÇLARIN YÖNETİMİ NASIL OLMALI?

DR. ÖĞR. ÜYESİ İSMAIL DOĞAN

AYBÜ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ABD, ROMATOLOJİ BÖLÜMÜ

Romatolojik hastalıklarda, hastalığın teşhis, tedavi ve takibinde zorlaştırıcı önemli faktörlerden birisi de komorbid hastalıklardır. Bu yazının amacı kronik böbrek yetmezliği (KBY), karaciğer fonksiyon testi yüksekliği (KCFT, karaciğer yetmezliği mevcut olan hastalarda romatolojik ilaçların yönetimidir.

2008 American college of Rheumatology (ACR) romatoid artrit (RA) tedavisinde, sentetik ve biyolojik hastalık modifiye edici ajanların (DMARD) kullanımı önerilerinde bu konuya değinilmiştir [1]. KCFT 2 kat yükseldiği durumlarda Metotreksat (MTX) ve leflunomid (LEF) kullanılmaması önerildi. Akut hepatit B (HBV) ve akut hepatit C (HCV) enfeksiyonlarında hidroklorokin (HCQ) dışında diğer ilaçlar kontrendike idi. Karaciğer yetmezliğinde Child sınıflamasına göre ilaçların kullanımı sınıflandırıldı. Glomerular filtrasyon hızı (GFH) < 30 ml/dk olanlarda Metotreksat (MTX) önerilmedi (Tablo-1). 2012 ACR kılavuzunda ise 2008 den farklı olarak HCV enfeksiyonunda biyolojik olarak etanerseptin tercih edilmesi; antiviral tedavi almayan kronik HBV de hiçbir biyolojik DMARD verilmemesi önerildi. [2]. ACR 2015 önerilerinde ise, tedavi alan aktif HBV ve tedavi alan HCV enfeksiyonu olanlarda biyolojik ajan kullanımı onay aldı. Ancak tedavi almayan ya da ihtiyacı olmayan HCV enfeksiyonu olanlarda sulfasalazin ve hidroklorokin gibi daha az hepatotoksik sentetik DMARD kullanımı biyolojiklere tercih edildi [3].

Tablo-1: ACR 2008 RA tedavisinde komorbid durumlarda sentetik ve biyolojik DMARD kullanım önerileri [1]

	1	2	3	4	5	6	7	8
Liver								
Liver transaminase level 2 times the upper limit of normal	-	-	-	X	X	-	-	X
Acute hepatitis B or C viral infection	X	X	-	X	X	X	X	X
Chronic hepatitis B viral infection, receiving therapy¶								
Child-Pugh class A#	-	-	-	X	X	-	-	-
Child-Pugh class B or C	X	X	-	X	X	X**	X	X**
Chronic hepatitis B viral infection, not receiving therapy								
Child-Pugh class A	-	-	-	X	X	X	-	X
Child-Pugh class B or C	X	X	X**	X	X	X	X	X
Chronic hepatitis C viral infection, receiving therapy								
Child-Pugh class A	-	-	-	X	X	-	-	-
Child-Pugh class B or C	X	X	-	X	X	X**	X	X
Chronic hepatitis C viral infection, not receiving therapy								
Child-Pugh class A	-	-	-	X	X	X	-	-
Child-Pugh class B or C	X	X	X**	X	X	X	X	X
Renal								
Creatinine clearance <30 ml/minute	-	-	-	-	X	-	-	-

British Society for Rheumatology/ British Health Professionals in Rheumatology (BSR/BHRP) 2017 de yayınladığı sentetik DMARD'lardan apremilast, azatiyoprin (AZA), siklosporin-A (CSA), hidroklorokin (HCQ), leflunomid (LEF), mepakrin, MTX, minosiklin, mikofenolat mofetil (MMF), sodyum orotiyomalat /miyokrisin (altın), sulfasalazin (SSZ) ve takrolimus için önerilerde bulundu [4]. KCFT bozukluğunda altta yatan nedeni bulup tedavi etmek, mümkün olmazsa hiçbir DMARD mutlak kontrendike olmamakla birlikte en az hepatotoksik olanların (örn: SSZ) tercih edilmesi önerildi. Anormal karaciğer enzimleri, herhangi bir DMARD tedavisine mutlak bir kontrendikasyon değildir, ancak daha az hepatotoksik DMARD (örn. SSZ) tercih edilmelidir ve daha dikkatli bir izleme önerildi. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, DMARD toksisitesi artar. Bu nedenle faydaları açıkça görülmedikçe riskler daha ağır bastığı için, DMARD tedavisi çok dikkatli kullanılmalıdır. Ancak MMF klerensinin sirotik karaciğer hastalığı olan hastalarda büyük ölçüde etkilenmediği gösterilmiştir. Kronik HBV enfeksiyonu olanlarda HCQ, SSZ gibi daha az hepatotoksik ajanlar tercih edilmelidir. HCV enfeksiyonu olanlarda ilk olarak HCV tedavi edilmelidir. Kronik böbrek yetmezliğinde doz önerileri **tablo -2** dedir:

Tablo-2: KBY de DMARD doz önerileri [4]

İlaç	Böbrek yetmezliğinde birikir	Nefrotoksik	Glomeruler filtrasyon hızı		
			30-59	15-29	< 15
			Önerilen doz azaltımı (standart doz %)		
Apremilast	+		50		
Azotiyoprin			normal doz	75-100	50-100
Siklosporin		+	normal doz		
Sodyum aurotiyomalat	+		data yok		kaçının
Hidroksiklorokin	+		75	25-50	25
Leflunomid			normal doz	Dikkatli kullan	
Metotreksat	+	+	50	kontrendike	
Minosiklin	+		dikkatli kullan	kontrendike	
Mikofenolat mofetil	+		normal doz	maks 1 gr/gün	
Sulfasalazin	Bilgi yok		normal doz	dikkatli kullan	
Takrolimus		+	dikkatli kulan	kontrendike	

BSR, 2018 de biyolojik ilaçların (sekukinumab, sarilumab ve jak kinaz inhibitörleri hariç) kullanımı ile ilgili öneriler yayınladı. [5] Hbs Ag pozitif olanlarda ve okült HBV si olanların HBV DNA PCR pozitif olanlarda antiviral profilaksi ile biyolojik ajanların kullanımı uygun görüldü. HCV pozitif olanlarda ise antiviral tedavi alsın almasın, hepatolog gözetiminde biyolojik ilaçlara onay verildi. Özellikle infliksimab ve tosilizumabın KCFT yüksekliğine yol açtığı bildirildi. KBY de biyolojik ilaçların dikkatli takiple kullanılabilceği söylendi.

2015'te Weiner ve ark. [6], KBY hastalarında, NSAID'lerle ilgili olarak, İbuprofenin KBY de kısa süreli kullanımı uygun olduğunu bildirdi. İbuprofen aynı zamanda, naproksen ve cox-2 inhibitörleri ile birlikte hepatotoksik etkisi en az olan ilaçlardır. Cox-2 inhibitörlerinin renal yan etkisi NSAID ler ile benzerdir. Klorokin ve hidroksiklorokinin GFR<50 ml/dk altında %50 doz azaltılması, tercihen hidroksiklorokin kullanılması uygundur. Siklofosamid için, GFR <30 ml için doz % 75 azaltılması ve GFR <10 ml / dakika için normal dozun % 50' sine düşürülmesi önerilir. Dozun yaklaşık %25'i diyaliz yoluyla elimine edilir, bu nedenle diyaliz gerektiren hastalarda, diyalizden sonra siklofosamid verilmelidir. Mesna, böbrek yetmezliği için dozun azaltılması önerilmez. Biyolojik ajanlardan anakinranın düşük molekül ağırlığı nedeni ile renal atılımı önemlidir. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. Diyaliz hastalarında haftada 3 kez uygun bir dozdur. Tofasitinibin de %30'u böbrekten atılır. GFR 40 ml/dk altı deneyim sınırlıdır. Böbrek yetmezliğinde rituksimab ve tosilizumab tecrübesi fazladır. Weiner ve ark. 2019 da yeni bir yayında [7] biyolojiklerle ilgili aşağıdaki tabloyu sundu:

Tablo-3: Biyolojik ilaçlarda GFR ye göre doz ayarlaması

İlaç	Glomeruler filtrasyon hızı (ml/dak)				
	> 60	60-45	30-45	15-30	< 15
Biyolojikler					
Anakinra	100 mg/gün		gün aşırı	3 kez/hafta	
Anti TNF	normal doz				
Etanersept	normal doz				25 mg/hafta
Abatasept	normal doz				
Tosilizumab	normal doz				
Sekukinumab	normal doz				
Ustekinumab	normal doz				
Ritüksimab	normal doz				
Küçük moleküller					
Tofasitinib	normal doz			% 50↓	kaçının
Barisitininib	normal doz	% 50↓		kontrendike	
Apremilast	normal doz			% 50↓	

Bu yayında glukokortikoidlerin KBY de kullanımı uygun olduğu, ancak skleroderma hastalarında renal kriz riski nedeni ile > 15 mg/gün prednizolon dozunun verilmemesi önerildi. IL 17 ve 23 ile deneyimin sınırlı olduğu ifade edildi. Tofasitinib, GFR > 30ml / dak normal dozda verilebilir, <30ml / dak ile doz yarıya indirilmelidir. GFR: 30 ila 60 ml / dakika arasında % 50 azaltılması gerekir. GFR < 30ml / dak, için barisitinib kontrendikedir.

Glukokortikoidler, yağlı karaciğere sebep olabilirler. HbsAg pozitifliğinde ve gizli HBV enfeksiyonlarında doza ve süreye bağımlı olarak aktivasyona neden olabilirler. 4 hafta boyunca günlük ≥ 10 mg prednizon (veya eşdeğeri) dozları alan ve HBsAg-pozitif / anti-HBc-pozitif olan hastalar HBV reaktivasyonu için yüksek riskli (>% 10) olarak kabul edilir. Prednizon dozları ≥ 4 hafta boyunca günlük ≥ 10 mg olan, ancak HBsAg-negatif / HBcpozitif olan hastalar orta derecede risk olarak kabul edilir (% 1 -% 10). ≥ 4 hafta boyunca düşük dozda prednizon (<10 mg) ve HBsAg-pozitif / HBc-pozitif olanlar da orta derecede risk olarak kabul edilir. Hem yüksek hem de orta riskli gruplar için anti-viral profilaksi önerilir. **[8]** Anti-TNF ilaçları ile immün aracıli hepatit (AIH benzeri varlıklar dahil), kolestatik karaciğer hastalığı ve hepatit B reaktivasyonuna sekonder fulminan hepatit bildirilmiştir. HBsAg-pozitif bireyler, anti-TNF ilaçları başlamadan önce profilaktik anti-viral tedaviye başlanırken, anti HBc pozitif olanların yakından izlenmesi gerekir. HCV pozitif bireylerde , anti-TNF ilaçlarının kullanımı güvenli gibi görünmekle birlikte, bunu değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Mok ve ark. **[9]** HBV (kronik enfeksiyon veya inaktif taşıyıcı) ve aktif HCV enfeksiyonu olan hastalar, biyolojik / hedeflenen DMARD'larla tedavi sırasında anti-viral tedavi almalıdır. Hepatologlarla yakın irtibat gereklidir. Geçmiş / iyileşmiş HBV enfeksiyonu olan hastalarda rituksimab ve diğer anti-CD20 ajanları öncesi preemtif anti-viral tedavi önerilmektedir. Bununla birlikte, diğer biyolojik / hedefli DMARD'lar için rutin anti-viral profilaksi, bu yaklaşımın belirsiz maliyet etkinliği nedeni ile tartışmalıdır.

Özellikle biyolojik ilaçlarla tecrübe arttıkça, daha önce mutlak kontrendikasyon olduğu düşünülen durumlarda dahi, kullanılabilirliğine yönelik yeni veriler ortaya çıkmaktadır.

REFERANSLAR:

1. Singh JA, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012 - Review. PMID 22473917 Free PMC article.
2. Singh JA, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012 - Review. PMID 22473917 Free PMC article.
3. Singh JA, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016 - Review. PMID 26545825 Free article.
4. Ledingham J, et al. BSR and BHPR guideline for the prescription and monitoring of non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. Rheumatology (Oxford) 2017. PMID 28339817
5. Holroyd CR, et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. Rheumatology (Oxford) 2019. PMID 30137552
6. de Groot K and Weiner SM. Rheumatism and kidney Z Rheumatol 2015. PMID 25962449 German.
7. Weiner SM. Treatment of rheumatic disease with renal insufficiency. Orthopade 2019 - Review. PMID 31531703 German.
8. Gebreselassie A, et al. Rheumatologic Diseases and the Liver. Clin Liver Dis 2019 - Review. PMID 30947875
9. Mok CC. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. Best Pract Res Clin Rheumatol 2018 - Review. PMID 31427054

PSÖRİYATİK ARTRİT VE GÜNCEL TEDAVİLER

İSMAİL UÇAR

MERSİN ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Psöriyatik artrit (PsA), kutanöz psöriazis ile ilişkili inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Spondiloartropati ailesinin bir üyesidir ve psöriazise en sık eşlik eden hastalıktır. Başlangıçta psöriazis hastalarında ko-insidental olarak gelişen romatoid artrit (RA) olarak düşünülmüş, zamanla klinik ve radyolojik olarak farklılıkların saptanması ve romatoid faktör (RF) kullanımı ile daha farklı bir tablo olduğu anlaşılmıştır. Bununla birlikte PsA'da eklem ve eklemi çevreleyen tendonlarda ve ligamanlarda daktilit ve entezit gibi tutulum olabilir. Ek olarak tırnakları etkileyebilir ve pitting, onkolizis görülebilir. PsA, ilk olarak 1964 yılında ACR tarafından ayrı bir romatolojik tablo olarak sınıflandırılmıştır **(1-3)**.

Psöriazis toplumun yaklaşık %2'lik bir kısmını etkiler. PsA psöriazisli hastaların yaklaşık %30'unda (%7-42) gelişir. Her yaşta görülebilse de genellikle 30-50 yaşlarda daha siktir. Erkek- kadın etkilenimi benzerdir. Farklı klinik bulgulara sahip olup genellikle tanı koymada ve tedavi başlanmasında gecikmeler gelişir. Başlangıçta hafif ve oligoartiküler bir hastalıktır, ancak zamanla poliartiküler hale dönüşebilir ve hastaların %20'sinde eroziv artrite progrese olur. Tanıda poliartiküler veya eroziv olan hastalıkta agresif seyir daha siktir.

Romatoid faktör ve anti-CCP gibi belirteçlerin bulunması ile RA'dan ayrımı kolaylaşmış olsa da, PsA tanısı hala esas olarak klinik değerlendirme ile konulmaktadır. Psöriazis hastaları yaşamları boyunca PsA gelişimi için risk altındadır. Hangi hastalarda PsA gelişeceği, risk faktörleri halen araştırılmaktadır. Tanıda altı aylık küçük bir gecikme bile tedavi yanıtında azalmaya neden olmaktadır. Buna karşılık DMARD ve NSAİD'lerle erken tedavi başlanması klinik ve radyolojik sonuçları düzeltmekte ve bu durum RA'da olduğu gibi PsA'da da bir fırsat penceresi dönemi olabileceğini desteklemektedir **(4-5)**.

PsA patogenezi hala tartışma konusudur. En yaygın olarak multifaktöryel model kabul görmektedir. Bu modelde, genetik olarak yatkınlığı olan bireylerde, çevresel tetikleyici unsurların (enfeksiyonlar, mekanik stres veya dismetabolizma) doğal ve adaptif bağışıklık sistemini aktive ettiği düşünülmektedir **(6)**.

PsA gelişiminde en önemli risk faktörü ailesel yatkınlıktır. Çeşitli çalışmalarda birinci derece yakınlarında PsA olan psöriazis hastalarında, artrit gelişme riski daha yüksek ve rekürrens risk oranı (hastalığın bir bireyde görüldükten sonra, aynı veya devam eden jenerasyonlardaki aile üyelerinde görülme riski) yaklaşık 40 saptanmıştır. Bu oran RA (3-7), SLE (6-29) ve psöriazise (4-10) göre belirgin yüksektir. Bu nedenle genetik, PsA patogenezinde önemlidir. RA'dan farklı olarak psöriazis ve PsA 'major histocompatibility complex' (MHC) sınıf I allelleri ile ilişkilidir. 'Human leukocyte antigen' (HLA)-C*06 psöriazis için majör bir risk faktörüken, PsA için aynı derecede önemli değildir. HLA-C*06, psöriazis hastalarının yaklaşık %60'ında ve daha erken yaşta gelişen ve yaygın hastalık ile ilişkili saptanmıştır. Bununla birlikte, HLA-B*08, B*27, B*38 ve B*39 PsA ile ilişkili alleller olarak saptanmıştır **(7-8)**. HLA-B antijeninin 45. pozisyonunda glutamin bulunmasının psöriazisli hastalarda en yüksek PsA riskine neden olduğu ve bu polimorfizmin HLA-B*27 dahil tüm klasik HLA allellerinden daha güçlü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir **(9)**.

Yapılan 'genom wide association' (GWAS) çalışmalarında IL-23 reseptörünü kodlayan gendeki polimorfizmlerle birlikte, nükleer faktör kappa B (NF-κB) gen ekspresyonu (TNIP1) ve sinyalinde (TNFAIP3) varyantlar ve TNF ekspresyonunun PsA ilişkili olduğu gösterilmiştir **(10)**.

Hastalık ile ilişkili çeşitli çevresel faktörler saptanmıştır. Fiziksel travma, PsA'nın iyi bilinen potansiyel bir tetikleyicisidir (derin koebner fenomeni). Mikrotravmanın özellikle entezis bölgelerinde inflamatuvar hastalığı uyarabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur **(11)**.

Psikolojik stres ve psöriazis gelişimi arasında ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur. PsA hastalarında depresyon ve anksiyete daha fazla bildirilmiştir. Fakat stres ile hastalık alevlenmeleri arasında ilişki tam olarak saptanamamıştır.

Obezite ve yaygın psöriazis PsA gelişimi ile ilişkili saptanmıştır. Yapılan kohort çalışmasında vücut kitle indeksindeki (VKI) artış PsA insidansında artış ile ilişkili saptanmıştır. Tırnak psöriazisi, skalp, genital ve inverse psöriazisin de PsA gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir **(12)**.

T hücrelerinin psöriazis ve PsA'da önemli olduğu gösterilmiştir. Hastalık patogeneğinde CD8+ T hücrelerin merkezi bir rolü olduğu HLA klas 1 aleller ile ilişki, oligoklonal CD8+ T hücre ekspansiyonu ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) PsA ilişkisi ile desteklenmektedir **(13)**. CD4+ T helper 17 (Th17) hücrelerini ve tip 3 doğal lenfositleri (Interlökin(IL)-17A ve IL-22 üreten hücreler) içeren tip 17 hücreler PsA hastalarının sinovyal sıvılarında romatoid sinovyal sıvıya göre artmış saptanmıştır. Son dönemdeki çalışmalar IL-23, IL-17 ve TNF yolaklarının psöriazis, PsA ve aksiyel spondiloartritlerdeki önemine dikkat çekmektedir **(14,15)**.

PsA'da esas patolojik olaylar ciltte, sinovyumda, entezal alanlarda, kıkırdak ve kemikte gerçekleşir. Genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi farklı bölgelerde inflamatuvar yanıt ortaya çıkmasına neden olur.

Ciltte keratinositlerden salınan DNA antibakteriyel peptid LL-37'ye bağlanır, bu DNA/LL-37 kompleksi plasmasitoid dendritik hücrelerinin endozomundaki toll like reseptör-9 (TLR-9)'a bağlanır ve interferon alfa (IFN-alfa) salınımını uyarır. Dermal dendritik hücreler aktive olur, lenf nodlarına göç eder ve Th1-Th17 T hücrelerinin farklılaşmasını uyarır. Bu hücreler dermiste IL-12, IL-17, IL-22 ve TNF-alfa, kemokin ve sitokinleri salgırlar. Dermisteki bu sitokin salınımı keratinositlerde proliferasyona neden olur **(16)**.

Entezis alanlarının kemik hasarının başlangıç alanları olduğu düşünülmektedir. Biyomekanik stres veya travmaya bağlı olarak entezis bölgelerinde IL-23 salınımı artar, bu durum tip 17 hücrelerini aktive eder, IL-22 ve TNF-alfa dahil sitokin salınımı inflamasyon, kemik hasarı ve patolojik kemik oluşumu ile sonuçlanır **(17)**.

Son yıllarda mikrobiyomun otoimmün hastalıklardaki rolü üzerine fazlaca çalışma yapılmaktadır. Psöriazis ve PsA'da disbiyozisin bozulmuş immün yanıtta rolü olabileceği, ileokolonda inflamasyonu başlatarak IL-23 salınımı ve tip 17 hücrelerin aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir **(18)**.

Psöriatik artritte osteoliz, kemik erozyonları, kalem-hokka görünümü gibi kemik rezorpsiyonu görülürken aynı zamanda periostit, sindezmozit, kemik ankilozu gibi yeni kemik oluşumu da görülür. Kemik rezorpsiyonu gelişiminde, osteoklast prekürsör hücresi (OPC) olan monositlerin osteoklasta dönüşmesinde Th17 hücreler ve sinovisitler ön planda etkilidir. Bu hücrelerden salgılanan reseptör aktivatör nükleer faktör- κ B (RANK) ligand (RANKL) ve sitokinler OPC-osteoklast dönüşümünde etkilidir. Th17 hücreleri de IL-17 aracılığıyla RANKL ekspresyonunda artışa neden olurlar. RANKL osteoklast prekürsörlerindeki RANK'a bağlanır osteoklast aktifleşmesine ve kemik rezorpsiyonuna neden olur. Psöriatik sinovyumda RANKL upregülasyonu ve antagonisti olan osteoprotegerinin ekspresyonunda azalma saptanmıştır **(19)**.

PsA'da tanı genellikle psöriazisi olan hastada tipik artrit görülmesi ile klinik olarak konulmaktadır. %70 hastada artrit psöriazis lezyonlarından sonra gözlense de, yaklaşık %15-20 hastada artrit psöriatik lezyonlardan önce görülebilmektedir. %10-15 hastada cilt lezyonları ve artrit eş zamanlı ortaya çıkmaktadır. PsA düşünülen hastada ayrıntılı bir hikaye alınmalı, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri tanı ve diğer hastalıkların dışlanması için yapılmalıdır.

PsA için 'Classification of Psoriatic Arthritis' (CASPAR) grubu 2006 yılında CASPAR sınıflandırma kriterlerini geliştirmiştir. Spesifitesi (%98,7) ve sensitivitesi (%91,4) yüksek kriterlerdir **(20)**. Fakat erken hastalığı saptamada eksiklikleri olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.

PsA klinik olarak periferik ve/veya aksiyel tutulum yapabilmektedir. Klinik olarak 5 farklı tutulum tipi tariflenmiştir. Bunlar; distal interfalangeal eklem tutulumu, oligoartiküler veya monoartiküler artrit, simetrik poliartiküler tutulum, spondiloartiküler tutulum ve artrit mutilansdır. Bazı hastalarda birden fazla tutulum tipi birlikte görülebilenken, bazı hastalarda ise farklı tutulum tipleri birbirine dönüşebilmektedir. Bu alt tipler dışında entezit, tenosinovit, daktilit ve tırnak değişikliği gibi bulgular

da PsA'da görülebilen tutulumlardır **(21)**. Psöriazis ve PsA'da hastalarda kardiyovasküler hastalık, arteryel hipertansiyon, obezite, diyabet, anksiyete ve depresyon gibi komorbid durumlar normal sağlıklı popülasyona göre artmış olarak saptanmıştır. Bu nedenle ciddi sistemik komorbiditelerin görüldüğü bu hastalığın erken tanı ve tedavisi önem teşkil etmektedir.

Tedavide 'Group of Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis' (GRAPPA) grubunun 2015 yılında, Türkiye Romatoloji Derneği'nin 2018 yılında ve 'European League Against Rheumatism' (EULAR) grubunun 2019 tedavi önerileri

önemli kılavuzlardır. Tedavide hedef; tüm tutulumlarda mümkün olan en düşük hastalık aktivitesi düzeyini elde etmek, fonksiyonel durumu, yaşam kalitesini ve genel sağlık durumunu iyileştirmek, yapısal hasarı engellemek ve hastalıktan veya tedaviden kaynaklanabilecek komplikasyonları önlemek veya minimize etmek olmalıdır. Tedavide remisyon veya minimal hastalık aktivitesine ulaşmak hedeflenmelidir. PsA tedavi edilirken, tutulan eklemler, aksiyel tutulum, entezit, daktilit, tırnak değişiklikleri ve cilt bulguları hep birlikte değerlendirilmeli ve tedavi kararı tutulumun ağırlığına göre verilmelidir. Hastalar gelişebilecek komorbiditeler ve ekstraartiküler tutulumlar açısından takip edilmelidir. EULAR 2019 psöriatik artrit tedavi önerileri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. EULAR Psöriatik Artrit Tedavi Önerileri - 2019 Güncellemesi

Öneri 1. Tedavide remisyon veya alternatif olarak düşük hastalık aktivitesi hedeflenmelidir. Hastalık aktivitesi düzenli olarak değerlendirilmeli ve uygun tedavi düzenlenmelidir.

Öneri 2. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar kas-iskelet sistemi belirtileri ve semptomlarını hafifletmek için kullanılabilir.

Öneri 3. Lokal glukokortikoid uygulamaları PsA'da yardımcı tedavi olarak düşünülebilir, sistemik glukokortikoidler etkin olan en düşük dozda dikkatle kullanılmalıdır.

Öneri 4. Poliartriti olan hastalarda hızlı bir şekilde konvansiyonel(ks) DMARD başlanmalıdır, cilt tutulumu olanlarda metotreksat tercih edilmelidir.

Öneri 5. Monoartrit veya oligoartriti olup, özellikle yapısal hasar, yüksek sedimentasyon/CRP, daktilit veya tırnak tutulumu gibi kötü prognostik faktörleri olan hastalarda ksDMARD tedavisi düşünülmelidir.

Öneri 6. Periferik artrit olan ve en az bir ksDMARD tedavisine yetersiz yanıtı olan hastalarda, bir biyolojik(b) DMARD ile tedaviye başlanmalıdır. Cilt tutulumu olan hastada IL-17 inh. veya IL-12/23 inh. tercih edilebilir.

Öneri 7. Periferik artrit olan ve en az bir ksDMARD ve en az bir bDMARD tedavisine yetersiz yanıtı olan veya bDMARD kullanımı uygun olmayan hastada bir JAK inhibitörü tedavide düşünülebilir.

Öneri 8. Hafif hastalığı olan ve en az bir ksDMARD'a yetersiz yanıtı olan hastada, bDMARD ve JAK inh. tedavisinin uygun olmadığı durumlarda, fosfodiesteraz-4 (PDE4) inh. tedavisi düşünülebilir.

Öneri 9. Enteziti olan ve NSAİD'lere veya lokal glukokortikoid uygulamalara yetersiz yanıtı olan hastada, bir bDMARD tedavisi düşünülmelidir.

Öneri 10. Ağırlıklı olarak aktif aksiyel hastalığı olan ve NSAİD'lere yetersiz yanıtı olan hastalarda, mevcut uygulamaya göre TNF inhibitörü olan bir bDMARD ile tedavi düşünülmelidir. Cilt tutulumu olan hastalarda IL-17 inh. tedavisi düşünülebilir.

Öneri 11. Biyolojik tedavilere yeterli yanıt vermeyen veya tedaviyi tolere edemeyen hastalarda aynı sınıf ajanlar arasında geçiş dahil olmak üzere başka bir bDMARD veya JAK inh. tedavisine geçmek düşünülmelidir.

Öneri 12. Sürekli remisyon sağlanan hastalarda, DMARD tedavilerinin dikkatli bir şekilde azaltılması düşünülebilir.

PsA tedavisinde metotreksat, sulfasalazin, leflunomid ve siklosporin kullanılan konvansiyonel DMARD ajanlarıdır. Biyolojik tedavi seçenekleri ise giderek artmaktadır. TNF-alfa inhibitörleri olan infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab PsA tedavisinde kullanılmaktadır. Takipte IL-17 inhibitörleri ve IL-12/23 inhibitörleri önce psöriazis tedavisinde onay almış devamında PsA tedavisinde de etkili saptanmışlardır. **Sekukinumab** ve **İxekizumab** PsA'da onay alan IL-17A monoklonal antikordur. IL-17A ve IL-17F dual inh. **Bimekizumab**, IL-17 reseptör A inh. **Bradolumab** için klinik çalışmalar devam etmektedir. PsA'da ilk onaylanan IL-12/23 inhibitörü ajan IL-12 ve IL-23 ortak p40 subünitine karşı bir monoklonal antikor olan **Ustekinumab**'dır **(22)**. Üç yeni IL-23 p19 subünitine spesifik inhibitör, **Guselkumab**, **Tildrakizumab** ve **Risankizumab** psöriaziste etkili saptanmıştır. **Guselkumab** 'ın PsA'da etkili olduğu DISCOVER-I ve II faz III çalışmaları ile gösterilmiştir **(23)**. PsA'da en son tedavi onayı alan ajan JAK inhibitörü olan **Tofacitinib**'dir. 395 hasta içeren, randomize, çift kör,

plasebo kontrollü faz III çalışmada daha önce TNF inhibitörü tedavisi kullanmış aktif PsA hastalarında Tofacitinib kolunda ACR20 yanıtı ve PASI75 yanıtı plaseboya göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır **(24)**. Selektif JAK1 inhibitörü olan Filgotinib ve Upadacitinib ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKÇA

1. Wright V: Rheumatism and psoriasis: a re-evaluation. *Am J Med* 27: 454-462, 1959.
2. Moll JMH, Wright V: Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 3:55- 78, 1973.
3. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, et al: ARA nomenclature and classification of arthritis and rheumatism (tentative). *Arthritis Rheum* 7:93-97, 1964.
4. Haroon, M., Gallagher, P. & FitzGerald, O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 74, 1045-1050 (2015).
5. Gladman, D. D. Early psoriatic arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 38, 373-386 (2012).
6. J.E. Weitz, C.T. Ritchlin, Mechanistic insights from animal models of psoriasis and psoriatic arthritis, *Curr. Rheumatol. Rep.* 15 (11) (2013) 377.
7. Chandran, V. et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 664 -667 (2009).
8. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT, Winchester R. Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: genotype determines clinical phenotype. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 115.
9. Okada Y, Han B, Tsoi LC, Stuart PE, Ellinghaus E, Tejasvi T, et al. Fine mapping major histocompatibility complex associations in psoriasis and its clinical subtypes. *Am J Hum Genet* 2014;95(2):162-72.
10. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun* 2015; 6: 6046.
11. Jacques, P. et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann. Rheum. Dis.* 73, 437-445 (2014).
12. Ogdie A, Gelfand JM. Identification of risk factors for psoriatic arthritis: scientific opportunity meets clinical need. *Arch Dermatol* 2010; 146: 785-8.
13. Fitzgerald O, Winchester R. Editorial: emerging evidence for critical involvement of the interleukin-17 pathway in both psoriasis and psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1077-80.
14. Leijten EF, van Kempen TS, Boes M, et al. Brief report: enrichment of activated group 3 innate lymphoid cells in psoriatic arthritis synovial fluid. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2673-8.
15. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 361-70.
16. Lowes MA, Su@çrez-Farias M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 227-55.
17. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesial resident T cells. *Nat Med* 2012;18:1069-76.
18. Scher, J. U., Littman, D. R. & Abramson, S. B. Microbiome in inflammatory arthritis and human rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol.* 68 35-45 (2016).
19. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hicks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111: 821-31.
20. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2665-2673.
21. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33(9):834-9.
22. Chao, R., Kavanaugh, A. Psoriatic Arthritis: Newer and Older Therapies. *Curr Rheumatol Rep* 21, 75 (2019).
23. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 *Lancet.* 2020;395(10230):1126-1136.
24. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(16):1525-1536.

KRONİK BEL AĞRISINA YAKLAŞIM

DR. KEVSER GÖK

ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ROMATOLOJİ KLİNİĞİ

Bel ağrısı toplumda yaygın görülmektedir. Toplumun en az %80'i ömrü boyunca en az bir defa bel ağrısı yaşamaktadır. ABD'de doktora başvurunun en sık 5. nedeni olarak tesbit edilmiştir. Aktivitelere limitasyona, iş gücü kaybına ve önemli sağlık harcamalarına neden olmaktadır. Çocuklarda insidansı düşüktür. Ancak yapılan bazı çalışmalar, adolesanlarda bel ağrısının giderek daha yaygın hale geldiğini göstermektedir. Kronik bel ağrısı (KBA) 45-65 yaş arası kişilerde en yaygın disabilite nedenidir. KBA prevalansı, yaşamın üçüncü dekadından 60 yaşına kadar doğrusal olarak artar. Kadınlarda daha yaygındır. Çok geniş aralıkta ve çeşitli prevalanslar bildirilmiştir. Bu bel bölgesinin anatomik tanımı ve süresi ile ilişkili belirli bir standart olmamasından kaynaklanmaktadır. Sistemik bir derlemede KBA prevalansı ≥ 18 yaş üstü katılımcıların olduğu 6 çalışmada % 3.9-10.2 arasında, 3 çalışmada % 13.1-20.3 arasında bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda KBA prevalansı 24-39 yaş arasında % 4.2, 20-59 yaş arasında % 19.6 olarak bildirilmiştir. KBA tanımlanmasındaki bu yüksek heterojenliği azaltmak için gerekli standart bir tanım; anatomik alanın kesin tanımını, ağrı süresi ve sınırını içermelidir. Genel olarak süre < 6 hafta akut; 6-12 hafta subakut; > 12 hafta kronik ağrı olarak sınıflandırılmaktadır.

Lomber vertebra zengin bir innervasyona sahiptir. İnervasyonu olan anatomik yapılar; Vertebra (periost), faset eklem, annulus fibrosusun eksternal lamellaları, anterior-posterior longitudinal ligamanlar ve interspinöz ligaman, kaslar, fasialar, sinir köküdür. İnervasyonu olmayan yapılar; Ligamentum flavum, annulus fibrosusun internal lamelleri, nükleus pulposusdur.

İntervertebral disk (IVD) patolojileri bel ağrısının büyük bir bölümünü içermektedir (%39 -42). Diskojenik ağrı; sinir inervasyonu, inflamasyon ve hipermobilité ile açıklanmaktadır. Yaşla birlikte annulus fibrosusunda hücre sayısında azalma sonrası disk solid, mobil ve ağırlı hale gelir. Annulus fibrosusunun sadece eksternal lamelleri sinir lifleri tarafından innerve edilir. Yapılan çalışmalarda dejeneratif diskde; TNF-a, IL-1, 6 ve 8, Pg E2 ve NGF gibi proinflamatuvar sitokin yapımında artış tesbit edilmiş, innervasyonun iç tabakada da olduğu gösterilmiştir.

Patofizyoloji

Akut ağrıdan kroniğe ilerlemenin nedeni araştırılmaktadır. Psikolojik faktörlerin yanı sıra ağrı eşikleri ve toleransındaki değişkenlik de rol oynar. Kronikleşmede asıl nedenin periferik ağrı uyarıcısı değil, nöroplastisite olması muhtemeldir. KBA'lı hastalarda; prefrontal korteks (PFC), temporal lob, insula ve somatosensoriyel korteksi içeren beyin belli bölgelerinde gri madde azalması, nöronal bağlantının; PFC, singulat korteks, amigdala ve insulanın daha yüksek aktivasyonu ile bozulduğu bulunmuştur. Kronikleşme ağrının nöroplastisitesiyle açıklanabileceğini göstermektedir.

Kronik Bel Ağrısı Risk Faktörleri:

- Obezite veya yüksek BMI (BMI ≥ 30 kg/m²)
- Yaş (≥ 30 yaş)
- Kadın cinsiyet
- Sigara
- Sedanter yaşam
- Fiziksel olarak yorucu veya sedanter çalışma
- Düşük eğitim düzeyi
- Stres, somatizasyon bozukluğu, anksiyete ve depresyon gibi psikososyal faktörlerdir

Bel Ağrısı Etiyolojisi

- Mekanik nedenler

- **İnflamatuvar** (Ankilozan spondilit, JRA, Psöriatik artrit, Reiter ve diğer Spondiloartritler)
- 40 yaşından önce başlaması, sinsi başlangıç göstermesi, semptomların üç ay veya daha uzun sürmesi, istirahatle ağrıların artması (özellikle gecenin 2. yarısında veya sabaha karşı), hareketle azalması, >30 dk süren sabah tutukluğun olması gibi özellikler inflamatuvar bel ağrısı düşündürmektedir.
- Enfeksiyöz
- Metabolik
- Neoplastik
- Psikojenik
- Postoperatif
- Omurga dışındaki etiolojiler (Pankreatit, nefrolitiazis, piyelonefrit, retroperitoneal kitle, abdominal aort anevrizması veya herpes zoster gibi)

Kronik Bel Ağrısı

- Non dejeneratif (Neoplastik, Travma, Enfeksiyon, İnflamasyon vb)
- Dejeneratif (Disk hernisi, Spondiloz, Spinal stenoz vb)
- Psikojenik veya belirsiz olarak sınıflandırılabilir.

Bel Ağrısı olan hastanın değerlendirilmesi:

Anamnez

Bel ağrısı olan hastaların ilk değerlendirmesi kapsamlı bir öykü ile başlanmalıdır.

Bel ağrısı olan bir hastanın değerlendirilmesinde öyküsünde dikkate alınması gereken faktörler;

- Süre: <6 hafta: akut, 6-12 hafta: subakut, >12 hafta: kronik
- Ağrı Tanımlanması:Yer (servikal, torasik, lomber, sakral)Şiddet (ağrı ölçeği, ağrı tipi, etkilenen faaliyetler), Zamanlama (sabah, akşam, sürekli, aralıklı), Arttıran ve azaltan faktörler (hareket/dinlenme, yokuş/iniş, fleksiyon/ekstansiyon),Yayılm (dermatomal veya nondermatomal)
- Motor ve Duyusal Defisitler: Kas güçsüzlüğü, Duyusal değişiklikler (uyuşma, karıncalanma), İdrar veya bağırsak inkontinansı vb
- Risk faktörleri ve Özgeçmiş: Kanser, steroid kullanımı, endokrin hastalıklar, osteoporoz, kırık, immün yetmezlik, spinal ameliyat, enfeksiyon öyküsü, ateş...

Öyküdeki bazı durumlar kırmızı bayrak semptomları olarak tanımlanır. Bu semptomların 1 veya daha fazlasına sahipse, altta yatan ciddi bir nedene sahip olma ihtimali yaklaşık %10'dur. Semptomlardan herhangi birinin varlığında, daha hızlı ve kapsamlı bir değerlendirme gerekir.

Kırmızı Bayrak Semptomları

- Yaş> 50 yaş
- Sistemik semptomlar: ateş, titreme, gece terlemesi, yorgunluk, kilo kaybı
- Travma
- Malignite öyküsü
- Dinlenme ile kötüleşen ağrı, gece ağrısı
- İmmunosupresyon
- Bakteriyel enfeksiyon varlığı
- İV ilaç kullanım öyküsü
- Tedaviye yanıt başarısızlığı
- Uzun süreli KS kullanımı veya osteoporoz tanısı olmasıdır

Fizik Muayene

Bel ağrısı olan hastada fizik muayene önemlidir. Muayene, tipik olarak hasta muayene odasına girdiğinde başlar. Fizik muayenede;

1. Postur muayenesi
2. Palpasyon: Vertebral veya yumuşak doku hassasiyetini değerlendirmek için yapılır. Enfeksiyonu, vertebral metastazları, kırık, hassas noktal tetik noktal, spazm
3. Eklem hareket açıklığı: EHA'da ağrı ve kısıtlılık: fleksiyonda ise disk hernisi; ekstansiyonda ise spondilolistezis, faset sendromu veya spinal stenoz
4. Nörolojik muayene
5. Düz bacak kaldırma: Radiküler ağrı
6. Nonorganik işaretler (Waddell'in belirtileri) değerlendirilmelidir.

Waddell'in belirtileri

- Varlığı kronik bel ağrısının psikolojik bir bileşenini gösterebilir. Bunlar;
- Yüzeysel, dağınık, anatomik olmayan hassasiyet
- Simülasyon testleri: aslında ağrıya neden olmayan hareketlerde ağrı
- Distraksiyon testleri: hastanın dikkatini dağıldığında pozitif testler tekrar edilir
- Bölgesel bozukluklar: nöroanatomiyi takip etmeyen bölgesel güç veya duyuşal değişiklikler
- Aşırı tepki: teste aşırı tepki ile ilgili subjektif işaretlerdir.

Fizik muayenede kas-iskelet dışı nedenler ve sakroiliak eklemler ve kalça eklemleri gibi vertebra dışı nedenler de değerlendirilmelidir.

Tanı Yöntemleri

Akut bel ağrısında çoğunlukla herhangi bir görüntüleme gerektirmez. Görüntüleme çoğunlukla kesin patolojik tanı koymaktadır. Görüntülemenin gereğinden fazla kullanılması sağlık harcamalarının artmasına, overdiagnoz, kaçınma davranışı ve iyileşme gecikmesine yol açar. Görüntüleme, kırmızı bayrak semptomları olan, konservatif tedaviye rağmen semptomları devam edenlerde endikedir.

Görüntüleme Yöntemleri

Direkt Radyografi: İlk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Travma, kırıklar, tümör şüphesinde genellikle tanıya yararlı bir yöntemdir. Ancak birçok asemptomatik kişide yaşla birlikte artan dejeneratif değişiklikler bulunur. Anteriyoposterior-lateral grafi en sık kullanılan tetkik, Lateral oblik grafi pars interartikülaris defektlerini (spondilolizis), Lateral ekstansiyon/fleksiyon grafileri dinamik instabiliteyi belirlemede faydalıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): İnflamasyon, kemik iliği ödemi, disk dejenerasyonu, disk hernisi ve radikülopatiyi değerlendirmede faydalıdır. Nörolojik şikayeti olan, kırık, tümör veya enfeksiyon şüphesi olanlarda genellikle tercih edilmektedir.

Bilgisayarlı Tomografi: Kemik patolojiler için daha iyi bir yöntem; metal donanım, pacemaker varsa tercih edilebilir

Miyelografi, Sintigrafi, EMG

Laboratuvar Çalışmaları: KBA'sı olan hastalarda önemlidir. ESH, CRP, hemogram, serum ve idrar proteinleri gibi tetkikler tanıda kullanılabilir. Ön tanıda düşünülen hastalığa yönelik uygun değerlendirme yapılmalıdır.

Provokatif lomber diskografi: KBA olan hastaların değerlendirilmesinde diskografi kullanılmaz. Hastanın diskojenik bel ağrısı için spinal füzyon için aday olup olmadığını belirlemek için kullanır.

Tedavi

Etyolojiye yönelik tedavi yapılmalıdır. Tedavi hedefi; fonksiyonel iyileştirme, semptomları ve bunların hasta üzerindeki etkilerini azaltmaktır.

Medikal Tedavi

Asetaminofen gibi analjezik, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), miyorelaksan, opioid, kortikosteroid, gabapentin, pregabalin, antidepresanlar kullanılabilir. Optimal tedavi süresi kesin bilinmemektedir. Kronik ağrıda, asetaminofen veya tramadol gibi analjeziklerin antidepresanla kombine kullanılması faydalı bulunmuştur. KBA tedavisi için uzun süreli opioid kullanımı güvenli görünüyor ancak sınırlı fonksiyonel düzelme ve yan etki riski mevcuttur. Bu nedenle KBA'da NSAİİ'ler en sık kullanılan ilaçlardır. Gastrointestinal sistem yan etki riski, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkta uzun süreli kullanım güvenlik açısından dikkat edilmelidir.

Lokal Enjeksiyonlar (Epidural enjeksiyonlar, Sinir kökü blokları, Faset eklem enjeksiyonları, Sakroiliak eklem enjeksiyonu, Tetik nokta enjeksiyonları)

Terapötik Egzersizler

Egzersizde asıl amaç güçlü kaslarla doğal bir bel korsesi oluşturmaktır. Kas güçlendirme gövde ve proksimal alt ekstremitte kaslarının izometrik egzersizleri ile başlanmalı, daha sonra aktif rezistif egzersizler yapılmalıdır. Postür ve germe egzersizleri de önemlidir..

Fizik tedavi

Fizik tedavi ajanları (sıcak ve soğuk paketler; US; kısa dalga diatermi; TENS; interferansiyel akımlar gibi), Lomber traksiyon (intervertebral forameni genişletmekte, disk volümünü arttırmaktadır), Manuel tedavi, Masaj, Alternatif tedavi seçenekleri arasında akupunktur, yoga ve diğer egzersize dayalı terapi programları da bulunmaktadır. Akut ve kronik bel ağrısının tedavisinde faydalıdır.

Sonuçta kronik bel ağrısı tedavisinde, NSAİİ, gerektiğinde antidepresanlar ve/veya diğer tedavi seçeneklerinin kullanılması, psikososyal değerlendirme, hasta eğitimi ve egzersiz önerilmektedir.

Özetle; kronik bel ağrısı, toplumda son derece yaygın bir başvuru şikayetidir. Yaş, eğitim durumu, obezite, psikososyal ve mesleki faktörler KBA açısından önemli risk faktörleridir. Değerlendirilmede kapsamlı bir anamnez ve fizik muayene, gerekli durumlarda uygun görüntüleme ve laboratuvar incelemesi gerekir. KBA tedavisinde amaç daha çok fonksiyonel iyileşme ve ağrıyı azaltmaktır. Hasta eğitimi ve egzersizin tedavide önemli bir yeri vardır.

Referanslar:

1. Patrick N, Emanski E, Knaub MA. Acute and chronic low back pain. Med Clin North Am. 2014;98(4):777-xii.
2. Hoy D, Brooks P, Blyth F, et al. The epidemiology of low back pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 2010;24:769-81.
3. Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC. Physician office visits for low back pain. Frequency, clinical evaluation, and treatment patterns from a U.S. national survey. Spine (Phila Pa 1976). 1995;20(1):11-19.
4. Jeffries LJ, Milanese SF, Grimmer-Somers KA. Epidemiology of adolescent spinal pain: a systematic overview of the research literature. Spine 2007;32(23): 2630-7.
5. Meucci RD, Fassa AG, Faria NM. Prevalence of chronic low back pain: systematic review. Rev Saude Publica. 2015;49:1
6. Alkherayf F, Agbi C. Cigarette smoking and chronic low back pain in the adult population. Clin Invest Med. 2009;32(5):E360-7.
7. Shiri R, Solovieva S, Husgafvel-Pursiainen K, Taimela S, Saarikoski LA, Huupponen R, et al. The association between obesity and the prevalence of low back pain in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Am J Epidemiol. 2008;167(9):1110-9.
8. National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Low Back Pain: Early Management of Persistent Non-specific

- Low Back Pain. London: Royal College of General Practitioners (UK); May 2009.
9. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:h444.
 10. Kregel J, Meeus M, Malfliet A, et al. Structural and functional brain abnormalities in chronic low back pain: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(2):229-237.
 11. Waddell G, McCulloch JA, Kummel E, Venner RM. Nonorganic physical signs in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1980;5(2):117-125.

KORTİKOSTEROİDLERİN AKILCI KULLANIMI

MURAT TAŞÇI

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

Akılcı ilaç kullanımı: Doğu ilacı, doğru doz ve doğru süre kullanmaktır. İlaça kolay ulaşım ve düşük maliyette akılcı ilaç kullanımının parçalarıdır.

Kortizol, kolesterolden ACTH etkisiyle adrenal bezde zona fasikülatada sentezlenir. İmmüsupresif, antiinflamatuvar, anti-alerjik özellikleri vardır. Normal kortizol sekresyon hızı 8-10 mg/gündür.

Sentetik olarak ilk elde edilen kortizol hidrokortizondur. Kortizol türevleri glukokortikoid (GC), mineralokortikoid etki güçlerine göre ve etki sürelerine göre sınıflandırılabilir. Prednisolon ve metil prednisolon ortalama etki süresine ve GC etki gücüne sahip ilaçlardır. Düşük oranda mineralokortikoid etkileri vardır. Deksametazon ve betametazon uzun etki süresine ve GC etki gücüne sahiptir. Mineralokortikoid etkileri yoktur. Florinli GC'ler olarak bilinirler. Gebelerde florinli GC'ler tercih edilmemelidir. Deflazakort nispeten yeni üretilen ve daha az metabolik yan etkileri, büyüme gelişme üzerine daha az etkisi olduğu gösterilmiş bir GC türüdür. Triamsinolonun suda çözünürlüğü düşük olduğundan daha uzun etki süresi gösterdiği için intraartiküler uygulamalarda avantaj sağlayabilir. <7.5 mg/gün prednison eşdeğeri kullanım düşük doz, 7.5-30 mg/gün orta doz, >30 mg/gün kullanım ise yüksek doz olarak adlandırılır. >250 mg dozların bir veya birkaç kez üst üste verilmesi pulse steroid uygulaması olarak kabul edilir. Pulse steroid uygulamaları yaparken atrial fibrilasyon ve nadiren gelişen fatal ventriküler aritmiler açısından dikkatli olunmalıdır. Altmış mg/gün üstü prednison eşdeğeri dozlarda GC kullanan hastalarda pnömosistis jirovesi için TMP/STX haftada üç gün tek doz uygulama ile profilaksi yapılmalıdır. 15 mg/gün altı doza inildiğinde profilaksi kesilebilir. GC'lerin sabah tek doz olarak alınması yan etki insidansını azaltır. GC kullanmaya başlayacak hastaların tansiyon, AKŞ, Na, K, Hemogram, biyokimyasal testleri yapılmalı, latent tbc, HBV, HCV taramaları yapılmalı, DEXA ve FRAX ile osteoporoz açısından taranmalı, peptik ülser için sorgulanmalıdır. Takipte de göz muayeneleri periyodik olarak yapılmalı, DEXA istenmeli, tansiyon, AKŞ, K ölçümleri yapılmalıdır. GC'lerin hızlı kesilmesi GC çekilme sendromuna yol açar. Bu nedenle GC'leri keserken doz azaltım şeması uygulanmalı ve adrenal yetmezlik bulgularının gelişimi açısından takip edilmelidir.

GC kullanımına bağlı çok sayıda organ ve sistemde yan etkiler meydana gelir. Osteoporoz önemli bir sorundur. İlk 6 ay en hızlıdır. En sık torakal vertebraları ve femur boynunu etkiler. Yüksek riskli hastada bifosfonatlar ile koruma sağlanmalıdır. GC kullanan her hastanın yeterli Ca (1000 mg) ve D (600 U) vitamini alması sağlanmalıdır. Yüksek doz GC kullanan hastalarda, beraberinde NSAİİ kullananlarda, 65 yaş üstü olanlarda PPI ile peptik ülser koruması sağlanmalıdır. 20 mg/gün prednison eşdeğeri en az 3 hafta kullananlarda HPA aksı baskılanır. GC 'ler kesildikten ortalama 3 ay sonra baskılanma ortadan kalkar. Bu nedenle sekonder adrenal yetmezlik bulgularının ortaya çıkmaması için steroid doz azaltımı yavaş yapılmalıdır. Özellikle > 10 mg/gün prednison eşdeğeri GC kullanmakta olan hastalarda operasyonlar gibi organizma için stres yaratan durumlarda ek GC verilmesi gerekir. Yirmibeş mg/gün metilprednisolon hastanın günlük kullandığına ek verilecek GC dozu olarak yeterlidir. On mg/gün altı ve 30 mg/gün üstü dozlarda GC kullananlarda ek stres dozu gerekli değildir.

GC'ler özellikle hücrel immun yanıtı bozarak enfeksiyonlara artmış yatkınlığa yol açarlar. Tbc, HBV, HCV açısından tarama yapılarak, diğer bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonların gelişimi açısından dikkatli davranarak GC kullanılmalıdır. Hastaların gerekli aşıları yapılmalıdır. Aşılar GC kullanmaya başlamadan en az 4 hafta öncesinde yapılmalıdır. Yirmi mg/gün prednison eşdeğeri üzerindeki dozlarda GC kullanırken canlı aşıların yapılması kontrendikedir. Cansız aşılar yapılabilir fakat aşıya bağışıklık yanıtlarının azalmış olacağı unutulmamalıdır. Topikal/eklem içi GC kullananlarda canlı aşılar yapılabilir.

GC kullanırken ortaya çıkan kas güçsüzlüğü miyopatinin habercisi olabilir. GC ilişkili miyopati ilk ve en çok alt ekstremitelerde

proksimal kaslarını etkiler. Kas enzimleri genelde yükselmez. İdrar kreatinin düzeyi artmıştır. EMG çekilirse erken evrede normal bulunur. İlacın azaltımı ve kesimi ile geri dönüşümlü bir tablodur. Yine GC kullanan hastalarda kalça ağrısı, diz ağrısı osteonekrozu işaret ediyor olabilir. Erken dönemde MR ve sintigrafi çekilerek avasküler nekroz tanısı konabilir. Yatak istirahati, ilacın azaltımı/kesilmesi, gerekirse dekompresyon, osteotomi gibi cerrahi uygulamalar yapılabilir. Erken evre lezyonlarda tam yada kısmi iyileşme gözlenmesi seyrek değildir. Geç evrede tedavi total kalça replasmanı şeklindedir.

GC kullanan hastalar ilacın etkileri, yan etkileri, ilacı aniden kesmemeleri konularında bilgilendirilmeli, GC kullandıklarını gösterir bir künyeyi/notu cüzdanlarında taşımaları konusunda teşvik edilmelidirler.

ANKARA
ROMATOLOJİ
TOPLANTISI
4 - 6 Eylül 2020

SÖZEL BİLDİRİLER

S 01

MYOKARD TUTULUMU İLE PREZENTE OLAN IGG4 İLİŞKİLİ HASTALIK OLGUSU

**DİDEM ŞAHİN EROĞLU¹, ÖZGE BAŞ AKSU², SERDAR SEZER¹, MURAT TORGUTALP¹,
MEHMET LEVENT YÜKSEL¹, MÜÇTEBA ENES YAYLA¹, ELİF PEKER³, İŞINSU KUZU⁴, GÜLAY
KINIKLI¹**

¹ ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI A.D. ROMATOLOJİ B.D.

² ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI A.D.

³ ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, RADYOLOJİ A.D.

⁴ ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, PATOLOJİ A.D.

Giriş: IgG4 ilişkili hastalık etyolojisi bilinmeyen immün mekanizmaların rol oynadığı fibroinflamatuvar bir hastalıktır. Tanı için etkilenen organ biyopsisinde IgG4 pozitif plazma hücrelerinin varlığının, storiform fibrozis ve obliteratif flebitin gösterilmesi yardımcıdır. Ancak her zaman hedef organın biyopsisini yapmak mümkün olmamaktadır. Serum IgG4 düzeyleri birçok vakada yükselmektedir.

Olgu: 24 yaşında, erkek hasta, göğüs ağrısı, nefes darlığı, artralji, son 6 ayda 10 kilogram kayıp, aralıklı ateş ve yorgunluk şikayeti ile başvurdu. Muayenesinde patolojik olarak pansistolik kardiyak üfürüm, makulopapüler döküntü ve hepatomegalisi mevcuttu.

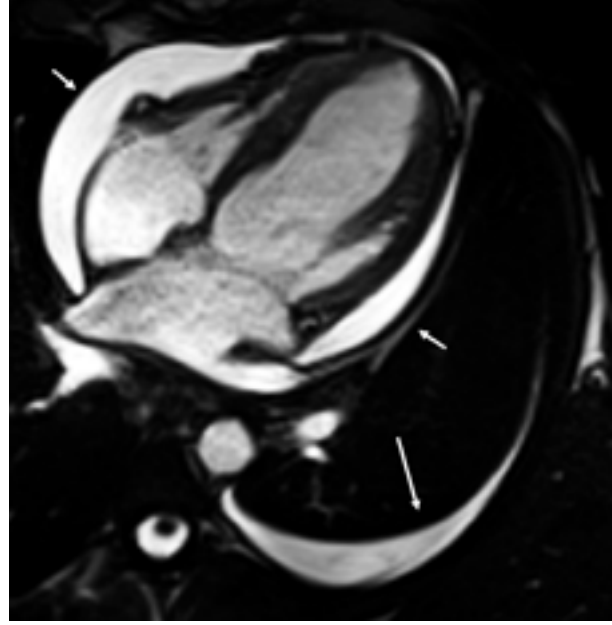
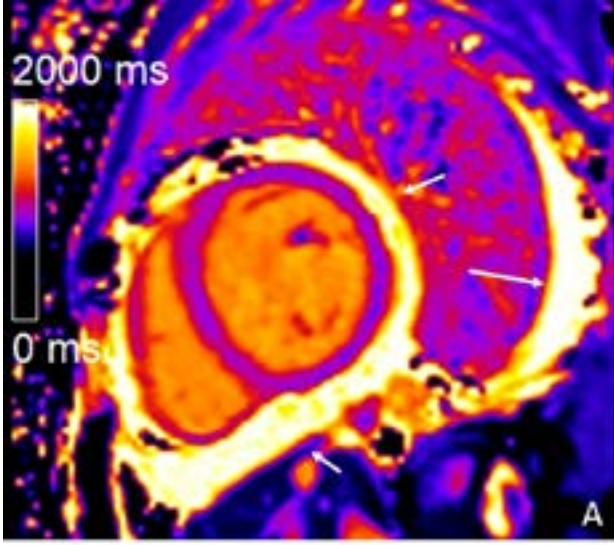
Lökosit ve eozinofil sayısı sırayla $17 \times 10^9/L$ ve $6.9 \times 10^9/L$ idi. Sedim 59 mm/saat, CRP 37 mg/dL olarak izlendi. Enfeksiyon taramaları negatifti. Troponin 122 pg/mL, NT-proBNP 2487 pg/mL olarak sonuçlandı. Elektrokardiyografisinde non spesifik ST segment değişiklikleri gözlenirken çekilen ekokardiyografisinde (EKO) sol ventrikül dilate izlendi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) %30 idi. Yapılan koroner anjiyografide obstrüksiyon saptanmadı. Kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) myokardiyal inflamasyon ile uyumlu sonuçlandı (şekil-1).

Myokarditin etyolojisini aydınlatmak için yapılan ileri tetkiklerde ANA, ANCA ve ENA negatifti. Yüksek IgG (19,4 gr/L), IgE (755 kU/L) ve IgG4 (>1,58 gr/L) düzeyi görüldü. Olası hipereozinofilik sendrom etyolojisi açısından gönderilen PDGFR-alfa füzyon geni test edildi ve negatif olarak izlendi. Kemik iliği biyopsisinde hafif yükselmiş sitotoksik T hücreleri ve politipik CD138 (+) plazma hücreleri izlendi, plazma hücreleri IgG4 için pozitif.

Yüksek serum IgG4 seviyesi, histopatolojik bulgular ve semptomlar göz önüne alınarak hastaya IgG4 ilişkili hastalık tanısı konuldu. 1 mg/kg'dan prednizolon ve azatiopürin 2,5 mg/kg'dan başlandı. başlandı. Konstitüyonel semptomlar tamamen gerilerken NYHA sınıfı IV'ten II'ye iyileşme gösteri. Çekilen kontrol EKO ve kardiyak MRG'lerde ılımlı bir düzelme gözlemlendi. IgG4 düzeyleri normaleşti. Takiplerinde ılımlı CRP yüksekliği olması ve IgG4 düzeyinde artış olması nedeni ile hastalık aktivasyonu olarak değerlendirilerek rituksimab tedavisi başlandı. Hastanın kontrol MRG görüntülemesi rituksimab tedavisinin 6. ayında yapılacaktır.

Tartışma: IgG4 ilişkili hastalık başta pankreas, orbita, tükürük bezleri ve retroperitoneum olmak üzere birçok organı etkileyebilir. Literatüre myokard tutulumu olan bir hasta bildirilmiştir. Bildirilen bu hasta öncelikle orbital tutulum ile tanı alan ve yıllar sonra myokard ve sinoatriyal düğüm tutulumu ile tekrar prezente olan bir hastadır. Bizim vakamız ilk tutulumu myokard tutulumu olan ilk hastadır. Kemik iliğinde spesifik histolojik bulgular, yüksek serum IgG4 seviyeleri ve tedaviye hem semptomatik hem laboratuvar dramatik yanıt veren bir vakayı sunduk. Myokardit etyolojisinde IgG4 ilişkili hastalık çok nadir olsa da göz önünde bulundurulması yardımcı olacaktır.

Şekil-1: Kardiyak MRG görüntüleri



S02

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATUZUSLU HASTADA HASTADA MOKSİFLOKSASİN SONRASI GELİŞEN TOKSİK EPİDERMAL NEKROLİZ OLGUSU

ÖZLEM KARAKAŞ¹, BAHAR ÖZDEMİR¹, İSMAİL DOĞAN², ŞÜKRAN ERTEN²

¹ ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ROMATOLOJİ KLİNİĞİ

² ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ ROMATOLOJİ BİLİM DALI

GİRİŞ: Sistemik lupus eritematozus(SLE) etyolojisi bilinmeyen, self antijenlere karşı otoantikör üretilmesiyle oluşan otoimmün bir hastalıktır.

Toksik epidermal nekroliz(TEN) akut başlayan,hızla ilerleyen,çoğunlukla ilaçlara bağlı olarak gelişen bir deri ve mukoza hastalığıdır.

SLE'nin TEN etyolojisinde kofaktör olabileceği ile ilgili çalışmalar vardır.Bu yazıda SLE zemininde,moksifloksasin kullanımı sonrası TEN gelişen bir olguyu sunuyoruz.

OLGU: 32yaşında erkek,2009yılında vücutta yaygın döküntü nedeni ile başvurduğu merkezdeki incelemede Anti nükleer antikör(ANA) ve Anti dsDNA pozitif,C3 ve C4 düşük saptanmış.Yapılan cilt biyopsisi discoid lupus eritematozus olarak sonuçlanmış.SLE tanısı ile hidroklorokin başlanmış.Hasta tedavisini kullanmamış.2017'de cilt lezyonlarında artış nedeniyle tekrar başvurmuş.24saat idrar protein 368mg/gün olması üzerine böbrek biyopsisi yapılmış;minimal mezengial lupus nefriti saptanmış.Azatiopurin ve hidroklorokin başlanmış.Mevcut tedavilerle cilt lezyonlarında düzelme olmaması üzerine tedavi mikofenolat mofetil olarak değiştirilmiş.Tedavisini kullanmayan hasta 15gündür artan ciltte yaygın döküntü nedeniyle polikliniğimize başvurdu.Öyküsünde 1hafta önce 7gün süreyle Moksifloksasin kullandığı öğrenildi.Muayenesinde yüz,gövde,sırt,ekstremiteler,oral mukoza ve genital bölgesinde yaygın eroziv alanlar,hemorajik kurutlar vardı.(Resim1-2). Nikolski testi pozitif idi.Dermatolojiye danışılarak toksik epidermal nekroliz ön tanısı ile hospitalize edildi.Tetkiklerinde WBC:4500/µL, Hgb:11gr/dl, platelet:126000/µL,eritrosit sedimentasyon hızı(ESR): 32mm/sa,CRP:38 mg/L,C3:0.5g/L (düşük),ANA:1/1000, AntidsDNA+,Anti SM +3,24saat idrar proteini 1113mg/gün olarak saptandı.

Hastanın mevcut verileri ile moksifloksasin kullanımına bağlı SLE zemininde TEN geliştiği düşünüldü.Tedavide 3gün 500mg/gün metilprednizolon ve siklosporin başlandı.Pulse steroid sonrası intravenöz immünglobulin(IVIG) 25gr/gün,5gün süreyle verildi.Takipte hastanın cilt lezyonlarında belirgin düzelme gözlemlendi.

SONUÇ: Literatürde SLE ve TEN birlikteliği olan sınırlı sayıda vaka vardır.Hastalığın prezentasyon heterojenliği,TEN nedenini belirlemede zorluk bu vakaların tanısını güçleştirmektedir.

SLE hastalarında TEN oluşumunun sebebi olarak,bu hastalarda SLE'ye veya kullanılan ilaçlara bağlı gelişen immün düzensizliğin katkısı olabileceği düşünülmektedir.Tedavide ilacın kesilmesi ve konservatif yaklaşım çoğu kez yeterli olmadığından,çeşitli ilaçlarla mortaliteyi azaltmaya yönelik çalışmalar sürmektedir.Son zamanlarda IVIG tedavisi ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilmesi dikkat çekmektedir.Bazı durumlarda,bu vakada olduğu gibi ilave diğer immünsüpressiflerin kullanımı da gerekebilmektedir.



Resim 1-2

S 03

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA NÖROPATİK AĞRININ
HASTALIK AKTİVASYON KRİTERLERİ İLE İLİŞKİSİSELİME ERMURAT¹, DİRENÇ ÇELİK², KORAY AYAR¹

1 BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ROMATOLOJİ B.D.
2 BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, İÇ HASTALIKALRI A.B.D

GİRİŞ: Romatoid artrit (RA), ağrı ve kısıtlılığa neden olan kronik inflamatuvar bir eklem hastalığıdır. Ağrı, RA'te en önemli yakınma olup, hastalık aktivitesi kontrol altında olan hastalarda bile orta-ciddi düzeyde ağrı yakınması devam edebilmektedir. İnflamasyonu kontrol altında olan hastalarda diğer ağrı nedenleri düşünülmelidir. RA ağrısı sıklıkla nosiseptif semptomlar ile tanımlanabilmekte ise de bazı hastalarda nöropatik ağrı (NA) da tanımlanabilir. RA'da NA sıklığı painDETECT questionnaire (PDQ) ve Leeds Assesment Neuropathic Symtoms score (LANSS) gibi NA skorları ile değerlendirilir. Çalışmamızda RA'da, LANSS ağrı skoru ile NA sıklığı ve belirleyicilerinin tesbit edilmesi amaçlanmıştır.

METHOD: 18 yaşın üstünde olan ve ACR/EULAR kriterlerine göre RA tanısı almış 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, radikülopati, malignite, fibromyalji gibi nöropatiye neden olabilecek RA dışı faktörler dışlandı. Hastaların yaşı, hastalık süresi, hastalık aktivasyonu ile ilişkili olan; hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), Sedimentasyon, CRP, RF, anti-CCP, DAS-28, VAS ağrı, VAS global, D vitamini(Dvit), FGF-23 düzeyi ve LANSS ağrı skorları kaydedildi. Hastaların demografik verileri ve hastalık aktivasyon bulguları tablo-1 de verilmiştir. LANSS ağrı skoruna göre; >12 puan NA (+) ve <12 ise NA (-) olarak belirlendi. Bu skora göre hastalarımızın 2'sinde NA tespit edildi. Ağrı skoru ile hastalık aktivasyon bulguları, FGF-23 ve D düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı regresyon analizi ile değerlendirildi ve hiçbirisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo-1: Hastaların demografik verileri ve hastalık aktivasyonu bulguları

Yaş ort. (Mean ± SD)	53.6 ± 12.7
Hastalık süresi median (%25-75) ay	42 (19.5-120)
HES median (%25-75)	2 (1-5)
ŞES median (%25-75)	1 (0-2)
Sedimentasyon (Mean ± SD)	35.6 ± 21.7
CRP median (%25-75)	0.6 (0.3-1.6)
RF median (%25-75)	52 (12.5-139)
Anti-CCP (Mean ± SD)	99.8 ± 95
DAS-28 (Mean ± SD)	3.7 ± 1.5
VAS ağrı (Mean ± SD)	33.9 ± 27.1
VAS hasta global (Mean ± SD)	38.9 ± 32.5
VAS hekim global (Mean ± SD)	31.6 ± 26.9
Dvit(Mean ± SD)	13.5 ± 9.4
FGF-23 (Mean ± SD)	19.9 ± 5.0

TARTIŞMA-SONUÇ: Daha önce yapılan benzer bir çalışmada RA'lı hastalarda NA, hem LANSS hemde PDQ ile değerlendirilmiş, LANSS ile NA sıklığı %40, PDQ ile %28 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda ise NA sıklığı %4,1 olup oldukça düşük izlenmiştir. Bunun nedeni olarak ise nöropatiye neden olan ek faktörlerin dışlanması ve bu hastaların çalışmaya dahil edilmemesi olarak düşünülmüştür. Çalışmamızda NA, hastalık aktivite kriterleri, RF, anti-CCP, FGF-23 ve Dvit düzeyi ile ilişkili saptanmamıştır. RA'te NA'nın hastalık aktivasyonundan bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır.

S 04

KONVANSİYONEL TEDAVİLERE DİRENÇLİ ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI STILL HASTALIĞINDA BİYOLOJİK TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EMRE TEKGÖZ, SEDA ÇOLAK, MAGHRUR MAMMADOV, MUHAMMET ÇINAR, SEDAT YILMAZ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ROMATOLOJİ BİLİM DALI, ANKARA

Giriş: Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (EBSH) nadir görülen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Konvansiyonel tedaviler ile klinik ve laboratuvar bulguların baskılanamadığı hastalarda tümör nekrozis faktör (TNF) alfa, interlökin 1 ve 6 (IL-1, IL-6) inhibitörleri kullanılabilir.

Amaç: Bu retrospektif çalışmada konvansiyonel tedavilere dirençli EBSH hastalarının demografik ve klinik bulguları değerlendirilmiş, kullanılan biyolojik tedaviler ve tedaviye yanıtın araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma metodu: Çalışmaya Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji kliniğinde 2008-2020 yılları arasında Yamaguchi kriterlerine göre EBSH tanısı konulmuş ve konvansiyonel tedavilere dirençli olması sebebiyle IL-1, IL-6 ve TNF inhibitörlerinin kullanıldığı 20 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri hasta dosyalarından elde edildi. Biyolojik tedavi yanıtı ve klinik remisyon sırasıyla 3.üncü ve 6.ıncı ay içerisindeki klinik ve laboratuvar bulgularına göre yapıldı.

Sonuçlar: Hastaların (14 Erkek/6 Kadın) ortalama yaşı $41,55 \pm 16,45$, ortalama takip süresi $72,73 \pm 48,57$ aydı. Hastaların tamamında başvuru anında ateş şikayeti gözlenmiş olup 15'inde (%75,0) artralji, 12'sinde (%60,0) boğaz ağrısı, 11'inde (%55,0) döküntü, 11'inde (%55,0) hepatomegali ve splenomegali, 9'unda (%45,0) artrit, 8'inde (%40,0) lenfadenopati saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein hastaların tamamında yüksek saptandı. Hiperferritinemi ve eşlik eden lökositoz 19 (%95) hastada mevcuttu. Hastalık seyri 10 (%50,0) hastada kronik, 7'sinde (%35,0) polisiklik, 3'ünde (%15,0) monosiklikti. Hastaların 13'ünde (%65,0) anakinra, 6'sında (%30,0) tocilizumab ve 1'inde (%5,0) adalimumab tercih edildi (Tablo 1). Anakinra tedavisi verilen hastalarda sıklıkla ateş, döküntü, boğaz ağrısı, transaminaz yüksekliği, plörit ve perikardit gibi sistemik semptomlar ön planda iken, tocilizumab tedavisi verilen hastalarda sıklıkla eklem bulguları ön plandaydı. Biyolojik tedavi verilen hastalarının 18'inde (%90) klinik yanıt elde edildi. Anakinra tedavisi alan 11 hastada klinik remisyon elde edildi. Remisyonda seyreden 1 hastada 10 yıl sonra aktif hastalık bulguları olmasından ötürü anakinra tedavi dozu 200 mg'a yükseltildi ve tekrar klinik remisyon sağlandı. İki (%15,4) hasta hastalık aktivitesine bağlı olarak ex oldu. Anakinra tedavisi ile remisyonda seyreden 11 hastanın 5'inde (%45,5) biyolojik tedavi takiplerinde ortalama 67,8 ay sonra kesildi. Beş hastanın 3'ü (%27,3) ilaçsız, 2'si (%18,2) metotreksat tedavisiyle remisyonda takip edildi. Tocilizumab ve adalimumab alan tüm hastalarda remisyon elde edildi. Tocilizumab tedavisi alan 1 hastada akciğer malignitesi nedeniyle tedavi 6. ayda kesildi. Tocilizumab tedavisiyle remisyonda olan 6 hastanın 1'inde (%16,7) biyolojik tedavi 30 ay sonra kesilerek leflunomid tedavisi altında remisyonda takip edildi (Tablo 2).

Tartışma: Konvansiyonel tedavilere yanıtız EBSH'nda biyolojik ilaçlar etkili bir tedavi seçeneğidir. Özellikle sistemik bulguların ön planda olduğu hastalarda IL-1 inhibitörleri, eklem bulgularının ön planda olduğu hastalarda ise IL-6 inhibitörlerinin tercih edilmesi akılcı gözükmemektedir. Bununla birlikte biyolojik tedavilerin maliyeti ve uygulama şekli göz önüne alındığında remisyonda takip edilen hastalarda tedavinin kesilebilirliği göz ardı edilmemelidir.

Tablo 1. Still hastalarının demografik ve klinik verileri

		Tüm Hastalar n= 20, %	Anakinra n=13, %	Tocilizumab n=6, %	Anti TNF n=1, %
Cinsiyet	Kadın	6 (30)	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0)
	Erkek	14 (70)	9 (64,3)	4 (28,6)	1 (7,1)
Yaş ± SD		41,55±16,45	38,54±18,49	50,17±7,99	29
Takip Süresi, ay ± SD		72,73±48,57	83,19±53,61	48,04±31,97	84,97
Patern	Monosiklik	3 (15)	3 (23,1)	0 (0)	0 (0)
	Polisiklik	7 (35)	6 (46,2)	1 (16,6)	0 (0)
	Kronik	10 (50)	4 (30,7)	5 (83,4)	1 (100)
Ateş		20 (100)	13 (100)	6 (100)	1 (100)
Döküntü	Var	11 (55)	6 (46,2)	4 (66,7)	1 (100)
	Yok	9 (45)	7 (53,8)	2 (33,3)	0 (0)
Artrit	Var	9 (45)	4 (30,8)	5 (83,4)	0 (0)
	Yok	11 (55)	9 (69,2)	1 (16,6)	1 (100)
Artralji	Var	15 (75)	11 (84,6)	4 (66,7)	0 (0)
	Yok	5 (25)	2 (15,4)	2 (33,3)	1 (100)
Boğaz Ağrısı	Var	12 (60)	9 (69,2)	2 (33,3)	1 (100)
	Yok	8 (40)	4 (30,8)	4 (66,7)	0 (0)
Lenfadenopati	Var	8 (40)	5 (38,5)	2 (33,3)	1 (100)
	Yok	12 (60)	8 (61,5)	4 (66,7)	0 (0)
Hepatomegali Splenomegali	Var	11 (55)	7 (53,8)	4 (66,7)	0 (0)
	Yok	9 (45)	6 (46,2)	2 (33,3)	1 (100)
Transaminaz yüksekliği	Var	9 (45)	7 (53,8)	2 (33,3)	0 (0)
	Yok	11 (55)	6 (46,2)	4 (66,7)	1 (100)
Plörit, peritonit perikardit	Var	4 (20)	3 (23,1)	1 (16,7)	1 (100)
	Yok	16 (80)	10 (76,9)	5 (83,3)	0 (100)
Lökosit (mm³) ± SD		20131±8771 (95)	21170±10642 (100)	18400±3495 (92,3)	17000 (100)
Ferritin (ng/ml), median (min-maks)		153-51977 (95)	3764 (608-51797) (100)	5300 (1878-7996) (100)	153 (0)
ESH (mm/h) ± SD		89,79±19,93 (100)	92,77±15,90 (100)	91,62±19,47 (100)	40 (100)
CRP (mg/dl)± SD		164,54±153,82 (100)	177,62±163,87 (100)	158,95±145,78 (100)	28 (100)
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein					

Tablo 2. Still hastalarında biyolojik tedavi tercihleri ve yanıtları

	csDMARD	BoDMARD	Doz	BoDMARD süre, ay	Klinik Durum	Komorbid Durum	Takip
56/K	Ks, MTX	Tocilizumab	162mg/hafta	6	Remisyon	Akciğer KHK	KT ve RT
74/E	Ks, MTX, Lef	Anakinra	100mg/gün	5	Remisyon	DM	Anakinra ve Lef
52/E	Ks, Lef	Tocilizumab	8 mg/kg/ay	17	Remisyon	DM, HT, KBY	Tocilizumab
37/K	Ks, MTX	Tocilizumab	162mg/hafta	10	Remisyon		Tocilizumab ve MTX
28/E	Ks, HQ, MTX, Lef	Anakinra	100mg/gün	30	Remisyon	KY	Anakinra ve HQ
37/E	Ks, MTX, Siklosporin	Anakinra	200mg/gün	132*	Remisyon	KC yetmezliği (nakil 2003), DM	Anakinra, takrolimus, steroid
24/E	Ks, Siklosporin	Anakinra	100mg/gün	7	Remisyon		Anakinra ve siklosporin
60/E	Ks, MTX, Lef	Tocilizumab	8mg/kg/ay	30	Remisyon	DM, HT	Lef
29/E	Ks, MTX	Adalimumab	40mg/2hafta	28	Remisyon	DVT	Adalimumab ve MTX
25/E	Ks, MTX, Siklosporin	Anakinra	100mg/gün	11	Remisyon	KC yetmezliği, GBS, Kardiyak tamponat	ilaçsız
77/K	Ks, MTX, Siklosporin	Anakinra	100mg/gün	5	Remisyon	DM	Anakinra ve sandimmun
48/K	Ks, MTX	Anakinra	100mg/gün	0,5	Aktif	Sensorimotor aksonal polinöropati, GBS	EX
49/E	Ks, MTX	Tocilizumab	8mg/kg/ay	84	Remisyon		Tocilizumab ve MTX
47/K	Ks, MTX, Lef	Tocilizumab	162mg/hafta	27**	Remisyon	Karpal skleroz	Tocilizumab ve MTX
26/E	Ks, MTX	Anakinra	100mg/gün	48	Remisyon		MTX
21/K	Ks, HQ, PE, Lef ve MTX, Siklosporin	Anakinra (Anakinra ve tocilizumab ile allerji, Canakinumab yanıtı)	100mg/gün	2	Aktif	4 ekstremitede nekroz ve amputasyon (mikroanjyopatik trombüs)	EX
30/E	Ks, MTX, Siklosporin	Anakinra	100mg/gün	14	Remisyon		Anakinra
33/E	Ks	Anakinra	100mg/gün	60	Remisyon		MTX
49/E	Ks, HQ, MTX, Lef	Anakinra	100mg/gün	110	Remisyon	Cushingoid görünüm	ilaçsız
29/K	Ks, HQ, MTX, AZA	Anakinra (gol yanıtı)	100mg/gün	110	Remisyon		ilaçsız

MTX: Metotreksat, HQ, Hidroksiklorokin, Ks: Kortikosteroid, AZA: Azatiopürin, Lef: Leflunomid, PE: Plazma exchange, , KHK: Küçük hücreli akciğer kanseri, KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi, DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, GBS: Gullian Barre Sendromu *120 ay 100 mg/gün, 12 ay 200 mg/gün, **15 ay 8 mg/kg/ay, 12 ay 162 mg/hafta

S 05

AKUT HEPATİTLE PREZENTE OLMUŞ SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS: OLGU SUNUMU

**ALİ KARAKAŞ, SEMİH GÜLLE, SİNEM BURCU KOCAER, AYDAN KÖKEN AVŞAR,
YEŞİM EREZ, TUBA YÜCE İNEL, GERÇEK CAN, MERİH BİRLİK,
İSMAİL SARI, FATOŞ ÖNEN**

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ROMATOLOJİ BİLİM DALI, İZMİR

Giriş: Karaciğer fonksiyon bozukluğu, sistemik lupus eritematozus (SLE) olan hastaların yaklaşık % 50'sinde görülür. Karaciğer enzimleri yükselmiş olan bir SLE olgusunda ayırıcı tanı zordur(1,2). Biz de akut hepatit tablosu ile prezente olan bir SLE olgusunu sunmayı amaçladık.

Vaka Sunumu: Ateş, halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı, bulantı kusma şikayetleri olan hasta ilk olarak başvurduğu gastroenteroloji polikliniğinde karaciğer fonksiyon testleri ve kolestaz enzim yükseklikleri (AST:218, ALT:121, ALP:664, GGT:785) nedeni ile akut hepatit? akut kolesistit? kolanjit? ön tanıları ile servise yatırılmış. Viral ve otoimmün hepatit serolojisi normal saptanmış. Safra kesesinde belirgin taş saptanmayan hastaya MRCP çekilmiş. Safra yolları normal olarak raporlanan hastada batin içinde ve perikolestatik alanda sıvı saptanmış. Olası serozit yapabilecek otoimmün patolojiler açısından tarafımıza da danışılan hastadan istenilen tetkiklerde; ANA testi (1/3200-1/10000 homojen patern), Anti ds-dna, Anti SSA, Anti SSB, Anti RNP1 pozitif ve C3, C4 değerleri düşük, WBC: 3800, hemoglobin 11.7 g/dl, trombosit:47000, CRP:36 mg/l saptandı. Hastanın romatolojik sorgulamasında fotosensitivite, malar rash ve artraljileri olduğu öğrenildi. Hastaya fotosensitivite, malar rash, artralji, serözit, lökopeni, trombositopeni ve immünolojik marker pozitiflikleri ile SLE tanısı konuldu. Hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsi sonucu SLE hastalığının karaciğer tutulumu ile uyumlu bulgular olarak raporlandı. Hastaya 12 mg metilprednizolon ve azathioprin tedavisi başlandı. İzlemede hastanın karaciğer enzimlerinde düşme görüldü (3. ay değerlerinde AST:19 ALT 34).

Tartışma: Lupus hepatitin teşhis edilmesi zordur çünkü öncelikle hepatotoksik ilaçlar, viral hepatit, otoimmün hepatit veya primer biliyer siroz gibi diğer etiyolojilerin dışlanması gerekir. Lupus hepatiti tanısı koymadan viral serolojiler, otoimmün panel, diğer dışlayıcı testler yapılmalıdır. Lupus hepatiti tedavisinde kortikosteroidler önerilirken, dirençli vakalarda siklofosfamid ve azatiyoprin gibi immünsüpresiflerin de kullanımları bildirilmiştir(1,2).

Sonuç: Romatoloji pratiğinde akut hepatit kliniği ile prezentasyon SLE hastalığında nadir görülen bir durum olmakla birlikte, diğer ayırıcı tanıları yapıldıktan sonra yine de akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Lupus hepatiti, otoimmün hepatit, azatiyoprin

Kaynaklar

1. Adiga A, Nugent K.,” Lupus Hepatitis and Autoimmune Hepatitis (Lupoid Hepatitis)”, Am J Med Sci. 2017 Apr;353(4):329-335. doi: 10.1016/j.amjms.2016.10.014. Epub 2016 Nov 4. Review.
2. xPatel S, Demory Beckler M, Kesselman MM.” Lupus and the Liver: A Case Study.” Cureus. 2019 Aug 24;11(8):e5477. doi: 10.7759/cureus.5477.

S 06 OKULOMOTOR SİNİR PAREZİSİ İLE BAŞVURAN DEV HÜCRELİ ARTERİT VAKASI

**BURAK İNCE, YASEMİN YALÇINKAYA, BAHAR ARTIM-ESEN,
AHMET GÜL, LALE ÖCAL, MURAT İNANÇ**

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ, İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD, ROMATOLOJİ BD

Giriş: Dev Hücreli arterite (DHA) bağlı nörolojik bulgular klasik olarak karotid arterin ekstrakraniyal dallarının tutulumuna bağlı gelişmektedir ancak okülomotor, abduzens ve troklear sinir tutulumuna bağlı göz bulguları %2'ye kadar rapor edilmiştir[1]. Kliniğimizde takipli bir DHA hastasında gelişen okülomotor sinir parezisiyle prezente hastalık nüksünü sunmayı amaçladık.

Vaka Sunumu: 61 yaşında kadın hasta 6 yıl önce başlayan tek taraflı başağrısı ve halsizlik nedeniyle yapılan tetkiklerde kronik hastalık anemisi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 130 mm/sa, CRP: 103 mg/dl saptandı. PET-CTde torakal ve renal pelvis düzeyine kadar abdominal aortada, brakiosefalik ve sol common karotis arterde diffüz duvar tutulumu mevcuttu. Temporal arter biyopsisinde lamina elastica internada duplikasyon ve obliterasyon saptandı. DHA tanısıyla tanısıyla metilprednizolon (MP) 48 mg/gün başlandı, steroid azaltılması sonrası sistemik semptomları yeniden ortaya çıkan hastaya tedavinin 4. ayında metotreksat 15 mg/hafta tedavisi eklendi. Mevcut tedavi altında 4 yıl boyunca remisyonda seyreden hasta kendi isteğiyle ilaçlarını bıraktıktan 6 ay sonra çift görme nedeniyle acil birimimize başvurdu. Fizik muayenesinde saptanan sol göz kapağında düşüklük ve göz küresinde aşağı kayma nedeniyle 3. kranial sinir felci düşünüldü. Pupiller eşit ve ışığa reaktifti. Tetkiklerinde CRP: 36 mg/dl, ESH: 77 mm/h saptandı. Kranial BT, diffüzyon MR ve kontrastlı kranial MR'da akut patoloji izlenmedi. DHA nüksüne bağlı kranial sinir felci olarak değerlendirilen hastaya 3 gün 500 mg pulse steroid ardından MP 48 mg/gün başlandı. 1. ay kontrolünde göz bulgularının normale döndüğü izlendi. Remisyon sağlanan hastada takipte ortaya çıkan osteoporoz, sol omuz ve femur başında avasküler nekroz nedeniyle tosilizumab 8 mg/kg iv tedavisine geçildi. Hasta son bir yıldır tosilizumab 162 mg/hfta sc. ve MP 4 mg/gün tedavisi altında klinik ve laboratuvar remisyonda izlenmektedir.

Tartışma: Literatürdeki olgu sunumlarına benzer şekilde hastamızda ortaya çıkan üçüncü kranial sinir parezisi, sinir kılıfında mikrovasküler iskemiye bağlı kısmi demyelinizasyon olarak düşünülebilir [2]. Eşlik eden ciddi akut faz yüksekliği ve periferik arter hastalığı risk faktörleri taşıyan hastalarda gelişen mikrovasküler sinir hasarına bağlı çoğunlukla 3-4 ayda gerileyen bulguların aksine hızlı iyileşme tablonun DHA'ya bağlı olduğu şeklinde yorumlandı [3].

1. Caselli, R.J., G.G. Hunder, and J.P. Whisnant, *Neurologic disease in biopsy-proven giant cell (temporal) arteritis*. Neurology, 1988. **38**(3): p. 352-9.
2. Thurtell, M.J. and R.A. Longmuir, *Third nerve palsy as the initial manifestation of giant cell arteritis*. J Neuroophthalmol, 2014. **34**(3): p. 243-5.
3. Capo, H., F. Warren, and M.J. Kupersmith, *Evolution of oculomotor nerve palsies*. J Clin Neuroophthalmol, 1992. **12**(1): p. 21-5.

S 07

ROMATOLOJİK HASTALIKLARIN TANISINDA LABORATUAR, GÖRÜNTÜLEME VE PATOLOJİNİN KLİNİK PRATİKTE KULLANIMI: VAKA ÖRNEKLERİ

UFUK İLGEN, VEYSİ ASOĞLU, KÜBRA KALKAN, HAKAN EMMUNGİL

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI ROMATOLOJİ BİLİM DALI, EDİRNE

Giriş: Romatolojik hastalıkların tanısında klinik özellikler, laboratuvar testleri, görüntüleme ve patoloji bulguları kullanılmaktadır. Birçok romatolojik hastalığın tanısı klinik ve destekleyici laboratuvar bulguları ile konulurken, bazı hastalıkların tanısı primer olarak histopatoloji ile konmaktadır.

Vaka 1: 10 yılı aşkın süredir bilateral diz ağrısı ile başvuran, bilateral gonartroz olması sebebi ile ortopedi bölümünce artroplasti yapılan 66 yaşında kadın hastanın operasyon sırasında alınan sinovyal dokusunun patolojik incelemesinde sinovyal membranda hiperplazi, yer yer perivasküler yer yer diffüz lenfoid agregatlar ve germinal merkez oluşumları dikkati çekmiş; bulguların RA ile uyumlu olduğunu rapor edilmiştir. Romatolojik sorgulamasında özellik saptanmayan, akut faz reaktanları normal olan hastanın RF, anti-CCP ve ANA testleri negatif geldi. Hastada RA düşünülmedi.

Vaka 2: 35 yaşında kadın hastaya, 1 yıldır olan B semptomları nedeni ile malignite öntanısı ile PET/BT çekilmiş. Torasik ve abdominal aorta etrafında, renal arterler, böbrekler ve iliak bifurkasyonu içine alan SUV_{max} 4.5 yumuşak doku (periaortit) ve periaortik en büyüğü 2.5 cm LAP'lar saptanmış. Bakılan serum IgG4 düzeyi 285 mg/dL (N:0-200), akut faz reaktanları hafif yüksek gelmesi üzerine IgG4 ilişkili periaortit öntanısı ile yönlendirilmiş. Abdominal lenf nodu eksiyonu ve periaortik yumuşak dokunun patolojik incelemesinde lenf nodu ve periaortik yumuşak dokuyu diffüz infiltre eden Langerhans hücreleri içermeyen histiyositoz saptanması üzerine hastaya Erdheim-Chester hastalığı tanısı koyuldu.

Tartışma: Bazı romatolojik hastalıklar klinik bulguları ile tanımlanmışken, bazıları histopatolojik bulguları ile tanımlanmıştır. İleri osteoartrit dahil birçok hastalık, RA'nın sinovitinden histopatolojik olarak ayırt edilemez. Dolayısı ile RA histopatolojik bir tanı değildir. Aksine histopatolojik bulguları ile tanımlanmış IgG4 ilişkili hastalıkların klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularını birçok hastalık taklit edebilir. Dolayısı ile bu hastalıkların tanısı için histopatolojik inceleme şarttır.

S 08

İNFLİKSİMAB SONRASI DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ GELİŞEN BİR ANKİLOZAN SPONDİLİT İLİŞKİLİ AMİLOİDOZ VAKASINDA SEKUKİNUMAB DENEYİMİ

MURAT BEKTAŞ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ROMATOLOJİ BİLİM DALI

Olgu: 47 yaş, kadın hasta 11 yıldır olan bel ve kalça ağrısı olan hasta şikayetlerine bilateral diz ve ayak bileklerinde şişlik eklenmesi üzerine dış merkeze başvurmuş. İdrar tetkikinde proteinüri saptanan hastanın yapılan böbrek biyopsisinde spesifik bir tanı konulamamış. 2004(57 yaşında) yılında hastanın sakroiliak grafisinde bilateral grade 4 sakroileit, HLA-B27 pozitifliği, ESH>100 mm/saat, RF ve Anti-CCP negatif saptanması üzerine hastaya periferik+aksiyal tutulumlu Ankilozan Spondilit(AS) tanısı konulmuş. Metotreksat 15 mg/hafta, prednisolon 5 mg/gün+indometazin tedavisi başlanan hastanın şikayetlerinde gerileme olmaması üzerine başvurduğu başka bir merkezde yapılan böbrek biyopsisi AA amiloidoz ile uyumlu bulunmuş. MEFV gen mutasyonu negatif olan hastanın tedavisi prednisolon 10 mg/g+azatiopürin 150 mg/g olarak düzenlenmiş. Şikayetleri devam eden hasta tarafımıza başvurdu. Özgeçmişinde tip 2 diyabet ve hipertansiyon olan hastanın soygeçmişinde iki kardeşte AS tanısı mevcuttu, Ailevi Akdeniz Ateşi öyküsü yoktu. 2005 yılında hastaya konvansiyonel tedavilere yanıtız AS+AA amiloidoz tanısıyla Etanersept 50 mg/hafta+kolşisin 2*1 tedavisi başlandı. Mevcut tedaviyle 2018 yılına kadar hastanın herhangi bir şikayeti olmazken akut faz reaktanları normal seyretti ve proteinürisi kayboldu. 2018 yılında kreatinin artışı, 2 gr/gün proteinüri ve akut faz reaktanlarında yükselme ile Etanerseptte sekonder yanıtızlık gelişen hastaya İnfliksımab tedavisi başlandı. İnfliksımab 3. ayında yürüme güçlüğü gelişen hastanın EMG'si demiyelinizan polinöropati ile uyumlu bulundu. Etiyolojiye yönelik yapılan incelemeleri negatif sonuçlanan hastada Anti-TNF ilişkili demiyelinizan nöropati tanısı konularak İnfliksımab kesildi ve IVIG tedavisi başlandı. Hastaya Sekukinumab 150 mg/ay tedavisi başlandı. Hastanın takibinde nöropatisi düzeldi, proteinürisi negatifleşti ve kreatinin düzeyi 1,6'dan 1,2'ye geriledi. Hasta halen yakınmasız olarak polikliniğimizden takip edilmektedir.



Tartışma: AA amiloidoz AS'nin nadir olsa da iyi bilinen bir komplikasyonudur. AA amiloidozda esas olan altta yatan hastalığın tedavisi olup AS ilişkili AA amiloidozda anti-TNF'ler etkin ve güvenilir bir biçimde kullanılmaktadır. Anti-TNF ilişkili demiyelinizan nöropati Anti-TNF'lerin nadir bir komplikasyonu olup olgumuzda bir anti-TNF ile sekonder yanıtızlık, bir anti-TNF ile de majör yan etki olması nedeniyle etki mekanizması farklı bir yolak olan Sekukinumab tercih edilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde Sekukinumab ile AA amiloidoz tedavi deneyimi bulunmamaktadır. Sekukinumab ile hem AS hem amiloidoz açısından pozitif yanıt alınan hastada yan etki olmamıştır. Sekukinumab dirençli/intoleran AS ilişkili AA miloidoz olgularında iyi bir seçenek olabilir.

S 09

MEDIASTİNEL LENF NODU TÜBERKÜLOZU İLİŞKİLİ REAKTİF ARTRİT OLGUSU: PONCET HASTALIĞI

SEMİH GÜLLE¹, ŞEYHMUS ABAKAY², ALİ KARAKAŞ¹, GERÇEK CAN¹, FATOŞ ÖNEN¹

¹ DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, ROMATOLOJİ BİLİM DALI, İZMİR, TURKEY
² DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI, İZMİR, TURKEY

Giriş: Poncet Hastalığı, tüberküloz ilişkili bir reaktif poliartrit olarak tanımlanır (1). Artrit gelişen eklem sıvı kültürlerinde mikobakterium tüberkülozis etkeninin gösterilememesi ve artrite sebep olacak başka bir nedenin bulunmaması ile Poncet Hastalığı tanısı konulabilir. Bu poster sunumunda, el bileği artriti nedeni ile tetkik edilen ve mediastinal lenf nodu tüberkülozuna bağlı gelişen Poncet Hastalığını sunmayı amaçladık.

Olgu: 64 yaşında kadın hasta yaklaşık 6 aydır süren subfebril ateş yüksekliği, 10 kg'dan fazla kilo kaybı, kan şekeri regülasyonu güçlüğü (hipo-hiperglisemi), el bileklerinde ve metakarpofalangeal eklemlerinde ve proksimal interphalangeal eklemlerinde 3-4 gün süren artrit yakınmaları olması üzerine ileri tetkik amacı ile kliniğimize yatırıldı. Hastanın diyabetes mellitus Tip 2, hipertansiyon ve 30 yıl önce geçirilmiş pancreatektomi, parsiyel gastrektomi dışında klinik bir öyküsü yoktu. Hasta sürekli tekrarlayan el ve el bileği artriti nedeni ile üç aydan uzun süredir metilprednizolon 4 mg/gün ve kolşisin 2*0,5 mg/gün kullanmaktaydı.

Hastanın fizik muayenesinde hafif taşikardisi, subfebril ateş yüksekliği saptandı (TA: 125/75 mmHg, Nb:110 atım/dk., Ateş: 37,2°C). Laboratuvar tetkiklerinde nötrofil hakimiyetinin izlendiği lökositoz (15,3 mm³/µL), CRP yüksekliği (19,8 mg/dL) ve hiperglisemi (224 mg/dL) dışında başka patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın direkt radyolojik görüntülemelerinde; el ve ayak eklemlerinde romatoid artrit, gut ve spondiloartrit ile uyumlu deformite saptanmadı. Hastanın yapılan ultrasonografisinde ile yapılan el bileği ponksiyondan yapılan örneklemede herhangi bir etken izole edilemedi. Hastanın akciğer direkt grafisinde ve toraks BT görüntülemesinde paratrakeal ve mediastinal opasite artışları saptanması nedeni ile hastadan PET BT istendi (Resim 1). Prevasküler, sağ üst ve alt paratrakeal, aortikopulmoner, subkarinal, sağ hiler lenf nodlarında artmış F-18 FDG tutulumları olduğu saptandı (SUVmax: 5,9). Hastanın yapılan tüberkülin deri testi (PPD) 6*6 mm olarak saptandı (Resim 2). Hastanın endoskopi ve kolonoskopi görüntülemelerinde anlamlı patoloji saptanmadı. Hastadan göğüs cerrahisi tarafından mediastinoskopi eşliğinde lenf nodu eksizyonu yapıldı. Lenf nodu patolojik incelemesinde ise nekrotizan granülatöz enflamasyon saptandı. Doku örneği EZN pozitif boyandı ve mikobakter kültüründe Mycobacterium Tuberculosis üremesi saptandı.

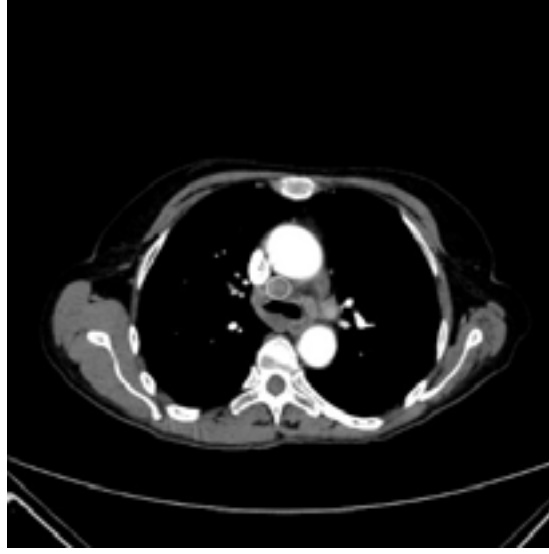
Bu klinik bulgularla hastaya Poncet Hastalığı tanısı konuldu ve antiromatizmal ilaçları kesilerek, dörtlü anti-tüberküloz tedavi başlandı. Taburculuğundan 6 ay sonraki poliklinik kontrolünde, hastanın yakınmalarının ve klinik semptomlarının tamamen gerilediği, laboratuvar bulgularının düzeldiği görüldü.

Tartışma: Tüberküloz gelişimi açısından riskli sayılacak hastalarda ortaya çıkan reaktif artrit ile uyumlu klinik bulguların etiyojisinde Poncet Hastalığı mutlaka akılda tutulmalıdır (2,3) Bu tabloda anti-TB tedavi ile artrit gelişiminin kaybolmasının da tanısı desteklemesi bakımından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar:

1. Pugh MT, Southwood TR. [Tuberculous rheumatism, Poncet disease: a sterile controversy ?]. Rev Rhum Ed Fr. 1993 Dec;60(12):855-60.
2. Nyo MTL, Ally MMTM, Van Duuren EM, Arendse R. Poncet's Disease in the Preclinical Phase of Rheumatoid Arthritis. Case Rep Rheumatol. 2018;2018:1-5.
3. Adhi F, Hasan R, Adhi M, Hamid SA, Iqbal N, Khan JA. Poncet's disease: two case reports. J Med Case Rep. 2017 Dec 6;11(1):93.

Resimler:



Resim 1. Toraks BT görüntülemesinde en büyüğü 18*16 mm boyutlarında mediastinal ve paratrakeal lenf nodları.



Resim 2. Prevasiküler, sağ üst ve alt paratrakeal, aortikopulmoner, subkarinal, sağ hiler lenf nodlarında artmış F-18 FDG tutulumu (SUV_{max}: 5,9)

S 10

PSÖRİYATİK ARTRİT HASTALARINDA SECUKİNUMAB TEDAVİSİNE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ- TEK MERKEZ DENEYİMİ

**BAHAR KELEŞOĞLU DİNÇER, SERDAR SEZER, GÖZDE GÜLÖKSÜZ, ENES YAYLA,
MURAT TORGUTALP, GÜLAY KINIKLI, MURAT TURGAY, AŞKIN ATEŞ**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI ABD, ROMATOLOJİ BİLİM DALI

Giriş: Psöriyatik artrit (PsA); periferik artrit, aksiyel tutulum, entezit, daktilit, psöriasis cilt ve tırnak tutulumları ile karakterize kronik progresif inflamatuvar bir hastalıktır. Birinci basamak tedaviye yanıtız PsA hastalarında tümör nekroz faktör inhibitörleri (anti-TNF) ve interlökin-17A (IL-17A) inhibitörleri tedavide kullanılmaktadır. Secukinumab, tamamen insan monoklonal IL-17A inhibitörü olup orta-şiddetli psöriasis ve aktif PsA tedavisinde endikedir. Mayıs 2018’de ülkemizde geri ödeme alan secukinumab en az bir anti-TNF tedaviye dirençli PsA hastalarında kullanılmaya başlanmıştır.

Amaç: Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Biyolojik polikliniğinde PsA tanısı ile takip edilen ve secukinumab tedavisi başlanan hastaların demografi, klinik özelliklerinin ve tedaviye yanıt oranlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyel-Metod: Çalışmaya Mayıs 2018 – Aralık 2019 tarihleri arasında secukinumab tedavisi başlanmış 18 yaş ve üzeri ve Classification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) göre PsA tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Hastalar prospektif olarak takip edilmiş ve secukinumab başlama anında hastalık aktivite değerleri ile tedavinin 16. haftasındaki değerleri not edilmiştir. Bağımlı gruplar karşılaştırılırken Wilcoxon testi kullanılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar: Çalışmaya toplam 16 PsA hastası dahil edildi. Psa hastalarının demografik verileri Tablo 1’de özetlenmiştir. Hastaların secukinumab tedavisi başlangıcı sırasında ve tedavinin 16. haftasında ölçülen hastalık aktivite parametreleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Secukinumab alan hastaların ikisinde ilaca yanıtın iyi olmaması, bir hastada ise gebelik istemi nedeniyle ilaç kesilmiştir. Hastaların takibi süresince hiçbir hastada ilacı kesmeyi gerektiren yan etki gelişmemiştir. Onaltı PsA hastasının 14’ünde (%87.5) secukinumab ile birlikte bir konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç (csDMARD) kullanılmıştır ve bu amaçla en sık metotreksat tercih edilmiştir. Onaltıncı haftada hastalık aktivitesinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir. (Tablo 2)

Tartışma: Bu çalışmada secukinumab ile PsA hastalarında hem hastanın bildirdiği iyilik halinde hem de objektif olarak hastalık aktivite belirteçlerinde belirgin olarak azalma tespit edilmiştir. Her ne kadar bu çalışmada hesaplanmamış olsa da hastaların cilt bulgularında da tedavi altında belirgin gerileme olduğu hastaları takip eden doktorlar tarafından fark edilmiştir. Secukinumabın PsA hastaları ile yapılan çok merkezli randomize çalışması olan FUTURE çalışmasında da PsA hastalarında 16. haftada hastalık aktivite belirteçlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın kısıtlılığı az sayıda hasta ile yapılmasıdır. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağlığı değerlendiren anket (HAQ) gibi verilerde de bazal değere göre azalma görülmüştür. Bu durum hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir. Sonuç olarak, anti-TNF tedaviler PsA hastalarında etkili bir şekilde kullanılsalar da zamanla bazı hastalarda ilaca karşı intolerans, ilaç etkinliğinde azalma ve yetersiz hastalık kontrolü görülmektedir. Bu grup hastalarda secukinumab etkili ve güvenilir bir şekilde kullanılabilecek bir tedavi seçeneğidir.

Tablo 1: PsA hastalarının demografik özellikleri

Yaş,yıl*	50 [16]
Kadın cinsiyet n(%)	13 (81.3)
Hastalık süresi,yıl*	11 [14]
Eklem tutulum tipi n(%)	
Aksiyel	2 (12.5)
Periferik	14 (87.5)
Eş zamanlı csDMARD kullanımı n(%)	
Metotreksat	6 (37.5)
Leflunomid	5 (31.2)
Sülfosalazin	3 (18.8)
Daha önce kullanılan Anti-TNF sayısı n,(%)	
1	9 (56.3)
2	5 (31.2)
≥3	2 (12.5)

*Ortanca ve IQR olarak verildi

Tablo 2: PsA hastalarının bazal ve secukinumab tedavisinin 16. haftasında hastalık aktivite değerleri

	0.Hafta*	16. hafta*	p değeri†
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	29 [8-62]	17.5 [5-58]	0.060
C-reaktif protein (mg/L)	13 [3.5- 100]	6.3 [1.3 – 23.1]	0.033
Hasta Global Değerlendirme (0-100mm)	70 [30-100]	30 [0-100]	0.005
Sırt ağrısı (0-100mm)	50 [0-100]	20 [0-100]	0.107
Sabah tutukluluğu (0-100mm)	60 [0-100]	20 [0-100]	0.112
HAQ	0.68 [0.10-2.70]	0.15 [0-1.45]	0.172
Hassas eklem sayısı	3 [0-8]	0 [0-6]	0.011
Şiş eklem sayısı	3 [0-3]	0 [0-3]	0.003
BASDAI	6.1 [1-9.8]	2.1[0.6-8.4]	0.021
DAS28-ESR	4.98 [4.24-5.97]	2.82 [1.41-4.38]	0.008
DAS28-CRP	5.39 [4.34-6.11]	3.11 [2.46-5.2]	0.003

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, DAS28: Disease Activity Index-28 eklem, HAQ: Health-Assessment Questionnaire

*Değerler ortanca ve en düşük-en yüksek değer olarak verildi.

†Bağımlı gruplar karşılaştırılırken Wilcoxon testi kullanıldı.

S 11

AKSİYAL SPONDİLOARTRİTLİ HASTALARDA RADYOGRAFİK KALÇA TUTULUMU

ÖNAY GERÇİK, ÖZÜN BAYINDIR

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ, ROMATOLOJİ KLİNİĞİ

Giriş ve Amaç: Aksiyal Spondiloartrit (ax-SpA) de aksiyal tutulumun yanı sıra kalça tutulumu da iş gücü kaybı ve prognoz ile ilişkilidir. Kalça tutulumu ile bilgilerimizin çoğu AS (Ankilozan Spondilit) hastalarından gelmektedir. AS'de kalça tutulumunun %30 a kadar çıkabileceği, bununla birlikte değişen oranlarda (9-22%) radyografik kalça tutulum sıklığı bildirilmiştir. Non-radyografik SpA'da bu konu ile net bildirimler bulunmamaktadır. Yaşam, kalitesi, hastalık aktivitesi açısından birbirine benzeyen bu iki grubun yapısal hasar açısından farklılıklar gösterebildiği düşünülmektedir. Bu çalışmada radyografik kalça tutulumunun ax-SpA'daki sıklığının değerlendirilmesi ve iki alt gruptaki özelliklerinin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

Metod: Çalışmaya ASAS kriterlerine göre 383 hasta dahil edilmiştir. 279 radyografik (AS) ve 104 non-radyografik hastanın kalça tutulumları değerlendirilmiş ve 361 hastada uygun veriye ulaşılabilmektedir. Kalça tutulumu için pelvis grafisi kullanılmış tutulum var/yok şeklinde raporlamıştır. İlişkili olabilecek klinik ve laboratuvar veriler kayıt edilmiştir.

Bulgular: Hastaların %21 de kalça tutulumu (77/361) tespit edildi. AS hastalarının 26.8%, non-radyografik SpA'ların ise 6.3%'de kalça tutulumu vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p < 0.001$). Tutulum olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri tabloda özetlendi (tablo). Korelasyon ve regresyon analizleri sadece AS grubunda yapıldı. Kalça tutulumu mSASSS ($r:0.432$; $p < 0.001$), BASMI ($r:0.483$; $p < 0.001$), CRP ($r:0.325$; $p < 0.001$), semptom süresi ($r:0.233$; $p < 0.001$), erkek cinsiyet ($r:0.124$; $p:0.04$), BASFI ($r:0.360$; $p < 0.001$), ASDAS-CRP ($r:0.256$; $p < 0.001$) ile korele bulundu. Regresyon analizinde yapıldığında ise BASDAI ($p:0.017$), BASMI ($p:0.018$) ve CRP ($p:0.002$) yüksekliğinin bağımsız belirleyiciler olabileceği bulundu.

Sonuç: Kalça tutulumu Ax-SpA hasta grubunda radyografik grupta anlamlı şekilde daha sık olarak görülmektedir. Kalça tutulumu olan hasta grubu belirgin şekilde hem aktivite hem fonksiyon hem de yapısal hasar açısından daha ağır bir grubu temsil etmektedir. Bu durumla ilgili olan bağımsız faktörler BASDAI, BASMI ve CRP olarak saptanmıştır.

Tablo. Kalça tutulumu olan ve olmayan hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	Kalça tutulumu (+) n=77	Kalça tutulumu (-) n=284	P
Yaş, ort±SD	46±11.5	40±11.6	<0.001
Erkek cinsiyet; n (%)	59(76.6)	159(56.0)	0.001
Semptom süresi, yıl, ort±SD	19±12.0	12±9.2	<0.001
HLA B27; n (%)	26/37(70.3)	127/197(64.5)	0.575
Sigara kullanımı; n (%)	46/74(62.2)	195/279(69.9)	0.204
BASDAI, ort±SD	5.1±2.6	4.3±2.3	0.017
BASFI, ort±SD	6.0±3.0	3.2±2.5	<0.001
BASMI, ort±SD	5.3±2.0	2.9±1.5	<0.001
ASDAS-CRP, ort±SD	3.7±1.3	2.8±1.1	<0.001
CRP, ort±SD	30.8±32.3	12.5±20.0	<0.001
Sindesmotif varlığı, n (%)	61/66 (92.4)	115/210(54.8)	<0.001
mSASSS skoru, ort±SD	35±28.9	7.6±15.4	<0.001

S 12

SENSORİMOTOR NÖROPATİ ETYOLOJİSİNDE SJÖGREN SENDROMU

**YEŞİM EREZ, ALİ KARAKAŞ, SEMİH GÜLLE, AYDAN KÖKEN AVŞAR,
SİNEM BURCU KOCAER, MERİH BİRLİK**

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ABD, ROMATOLOJİ BD, İZMİR

Giriş: Sjögren sendromu (SS), ekzokrin bezlerin enflamasyonu ve disfonksiyonuyla karakterize kronik, sistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Primer SS’de nörolojik belirtilerin prevalansı değişen oranlarda (%8-70) oranında bildirilmiştir (1).

Olgu: 62 yaşında erkek hasta el ve ayaklarda uyuşma-karınçalanma ve his kaybı nedeniyle nöroloji polikliniğe başvurmuş. Nöroloji tarafından değerlendirilen hastanın EMG’si ; “*Duyusal ağırlıklı belirgin sensorimotor tip polinöropati (PNP) ile uyumlu elektrofizyolojik bulgular*” olarak neticelenmiş. Hastanın sensorimotor PNP ‘yi açıklayacak bir hastalık bulunamaması üzerine romatolojik patolojiler açısından değerlendirilmek üzere tarafımıza yönlendirildi. Hastanın öyküsünde geçirilmiş travmatik subaraknoid hemoraji dışında özellik yoktu. Fizik bakışında her iki alt ekstremitede duyuşal defisit dışında özellik saptanmadı. Romatolojik sorgulamasında ağız ve göz kuruluğu, artraljisi olduğu görüldü. Hastadan gönderilen ANA pozitif (+4, benekli patern) gelmesi üzerine görülen ENA panelinde SS-A ve SS-B pozitif geldi (Tablo 1). Minor tükrük bezi biyopsisi non-diagnostik olarak neticelendi. 2016 ACR/ EULAR SS sınıflama kriterlerini karşılayan hasta primer SS olarak kabul edildi. Nöroloji ile birlikte değerlendirilen hastanın nöropati etyolojisi SS ilişkili düşünüldü. Başta pulmoner ve kardiyak tutulum olmak üzere diğer SS ilişkili sistem tutulumları açısından değerlendirilen hastada başka sistem tutulumu saptanmadı. Otonomik nöropati açısından yapılan detaylı kardiyak değerlendirme olağan neticelendi. Hastaya primer SS nöropatik tutulum nedeniyle rituksimab tedavisi planlandı.

Tartışma: Periferik nöropati SS hastalarının yaklaşık %10’ unda bildirilirken olguların %80’inde SS tanısından önce nöropatik yakınmalar bulunmaktadır. Bu nedenle nöropati etyolojisinde SS akla getirilmelidir (2). Tedavide kanıtlanmış ajan olmakla birlikte literatür verileri olgu ve olgu serilerine sınırlıdır. İntravenöz immunglobulin ilk sıra tedavi olarak önerilirken vaskülitik tutulumun olduğu vakalarda rituksimab tedavisinin de başarılı olduğu olgular bildirilmiştir (3).

Referans:

1. Ediz Dalkılıç, Belkis Nihan Cosgun. Sjögren sendromunda sinir sistemi tutulumu ve vaskülit. RAED Dergisi 2014;6(2):62-66.
2. Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjögren’s syndrome. Curr Opin Neurol 2010;23:509-13.
3. Mekinian A, Ravaud P, Hatron PY, et al. Efficacy of rituximab in primary Sjogren’s syndrome with peripheral nervous system involvement: results from the AIR registry. Ann Rheum Dis 2012; 71:84.

Tablo 1. Laboratuvar

Hb/Htc/MCV	13.6 g/dL/41.4 %/91 fL
Plt	185 (10 ³ /µL)
WBC/neu/lenf	5500 / 3300 / 1700 (10 ³ /µL)
ALT/AST	22/17 (U/L)
Albumin	4.33 g/dL
Kreatinin	0.78 mg/dL
Kalsiyum	9.79 mg/dL
HbA1c%	5.8
TSH /fT4	Ötiroid
Protein elektroforezi	Olağan
IgG, IgA, IgM	Olağan
ESH	11
CRP	1.9 mg/L
RF	20 [IU]/mL
Tam idrar tetkiki	Normal, protein neg,eritrosit neg, lökosit neg. TİT dansite: 1020
ANA	1/3200 titrede pozitif, benekli patern
ENA	Anti SS-A (+++), Anti SS-B (+)
Anti ds DNA	negatif
p-ANCA, c-ANCA, MPO-ANCA, PR3-ANCA	negatif
C3- C4	Olağan sınırlarda

S 13**BEHÇET HASTALARINDA TIRNAK YATAĞI KAPİLLEROSKOPI
BULGULARININ HASTALIĞIN SEYRİ İLE İLİŞKİSİ****RECEP YILMAZ, MÜÇTEBA ENES YAYLA, MURAT TORGUTALP, GÜLAY KINIKLI**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI A.B.D. ROMATOLOJİ B.D.

Giriş: Behçet hastalığı; etiyojisi tam olarak bilinmeyen, her çapta ven ve arteri etkileyebilen, kronik, tekrarlayıcı, sistemik bir vaskülitir. Özellikle küçük damar tutulumu hastalığın patolojik bulgularının çoğundan sorumludur. Bu küçük damarların mimarisini, sayısal ve yapısal birtakım özelliklerini in vivo ortamda değerlendirmek için ucuz, ağrısız, tekrarlanabilir, girişimsel olmayan değerli bir yöntem olan kapilleroskopiden faydalanılır. Romatolojide özellikle Raynaud sendromu, skleroderma, dermatomyozit, miks bağ doku hastalığı ve diğer bazı bağ doku hastalıklarında kullanım alanı bulan kapilleroskopinin Behçet hastalığında sınırlı sayıda çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmada Behçet hastalarının tırnak yatağı kapilleroskopi bulgularını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak aralarındaki ilişkiyi sorgulamayı, kapilleroskopik bulguların Behçet hastalığı alt tipi, aktivitesi ve diğer özellikleriyle olan ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı /Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği ve Multidisipliner Behçet Hastalığı Tanı ve Tedavi Ünitesi'ne Mart 2017-Şubat 2018 arasında başvuran ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerine göre Behçet Hastalığı tanısı alan 153 gönüllü hasta ve çeşitli yerlerden rastgele seçilmiş araştırmaya engel herhangi bir hastalığı bulunmayan 165 gönüllü sağlıklı kişi alındı. Skleroderma, sistemik lupus eritematosus, diğer tip vaskülit, dermatomyozit, Sjögren sendromu, antifosfolipid sendromu, miks konnektif doku hastalığı, hipertiroidi, diyabet mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, gebelik, malignite ve Raynaud fenomenine sahip olanlar çalışmaya alınmadı. Behçet hastası grubunda sosyodemografik veriler, hastalığın klinik özellikleri, sigara, ilaç kullanımı, vki (vücut kitle indeksi) kayıt altına alındı. BDCAF (Behçet Hastalığı Anlık Aktivite İndeksi) ve BSAS (Behçet Sendromu Aktivite Skoru) skorlama sistemleriyle hastalık aktivitesi değerlendirildi. Sağlıklı kontrol grubunda yaş, cinsiyet, meslek, kullandığı ilaçlar, ek hastalık varlığı, sigara hikayesi, vki sorgulandı. Çalışmaya katılan Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun her iki elinin 2.-5. parmaklarının kapilleroskopik bulguları değerlendirmeye alındı. Elde edilen kapilleroskopik bulgular bu konuda deneyimli iki farklı uzman tarafından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza 153 Behçet hastası ve 165 sağlıklı birey dahil edildi. Behçet hastalarında yaş ortalaması $41,2 \pm 11,4$ yıl, hastalık süresi $12,1 \pm 9,2$ yıl olarak saptandı. Hastaların % 41,2'si (63/153) erkekti. İstatistiksel olarak iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla $p=0,189$ ve $p=0,585$). Behçet hastaları ile sağlıklı grubun kapilleroskopi bulguları kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirildi. Kapiller dansite, kapiller görünürlük, anevrizma, tortioze kapiller, dev kapiller ve avasküler alan varlığı açısından kalitatif olarak yapılan değerlendirmede Behçet hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında fark yoktu (p değeri sırasıyla 0,610, 0,147, 0,481, 0,057, 0,514 ve 0,110). Behçet hastalarında çalı kapiller %24,2 (37/153), genişlemiş kapiller %32 (49/153) ve mikrohemoraji %39,2 (60/153) oranında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Kantitatif olarak yapılan değerlendirmede Behçet hastalarında genişlemiş kapiller, mikrohemoraji, kapiller sayısı ve kapiller düzensizlik değerlendirme skorları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti ($p <0,001$). Hastalık süresi ile; sedimentasyon ($r=0,180$, $p<0,05$) ve vki ($r=0,349$, $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon, BDCAF ($r=-0,228$, $p<0,01$) ve BSAS ($r=-0,356$, $p<0,001$) skorları ile negatif korelasyon mevcuttu. Öyküsünde vasküler tutulum, göz tutulumu ve nörolojik tutulumu olan ve olmayanlar karşılaştırıldı. Klinik bulguların varlığı ile kapilleroskopi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Mevcut klinik bulguların son 1 aydaki aktivite durumu ile toplam kapilleroskopi skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Behçet hastalarında çalı kapiller, genişlemiş kapiller, mikrohemoraji, kapiller sayısı, kapiller düzensizlik ve total kapilleroskopi skoru gibi değişkenler sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek görüldü ancak Behçet hastalığı sistemik tutulumunun tipi, hastalık aktivitesi, hastalık süresi, hastalık tanı yaşı ve hastalığın çalışma esnasında saptanan klinik özellikleriyle total kapilleroskopi skoru arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi. Bu verilere dayanarak Behçet hastalarında saptanan kapilleroskopik değişiklikler her ne kadar spesifik olmasa da, klinik olarak Behçet hastalığı düşünülen ancak arada kalınan vakalarda kapilleroskopinin tanıda destek olacağını düşünmekteyiz. Bu düşüncemizi desteklemek için iyi planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Behçet hastalığı, tırnak yatağı, vaskülit, videokapilleroskopi

Tablo 1. Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun tırnak yatağı kapilleroskopi bulgularının kantitatif değerlendirme sonuçları

	Behçet Hastaları (n=153)	Sağlıklı Kontrol (n=165)	p
Genişlemiş kapiller skoru, ortanca (min-max)	0 (0-0.44)	0 (0-0.25)	<0.001
Dev kapiller skoru, ortanca (min-max)	0 (0-0.13)	0 (0-0.13)	0.517
Mikrohemoraji skoru, ortanca (min-max)	0 (0-0.63)	0 (0-0.19)	<0.001
Kapiller sayısında azalma skoru, ortanca (min-max)	0 (0-0.88)	0 (0-0.25)	<0.001
Kapiller dallanma skoru, ortanca (min-max)	0 (0-0.75)	0 (0-0.25)	0.224
Kapiller düzensizlik skoru, ortanca (min-max)	0 (0-0.44)	0 (0-0.25)	<0.001
Toplam kapilleroskopi skoru, ortanca (min-max)	0.16 (0-1.75)	0 (0-0.50)	<0.001

min: En az max: En fazla



Fotoğraf 1; Tortioze kapiller (Behçet hastamızdan alınmıştır)



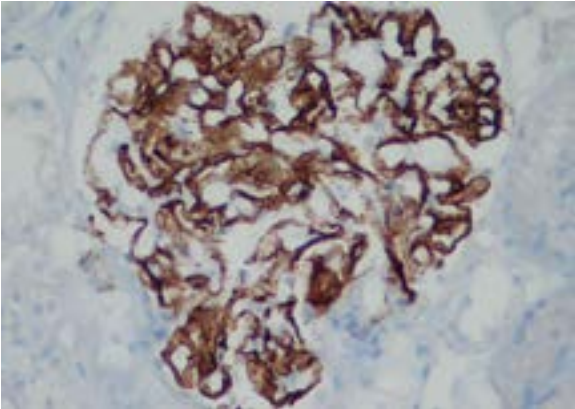
Fotoğraf 2; Dev kapiller (Behçet hastamızdan alınmıştır)

S 14

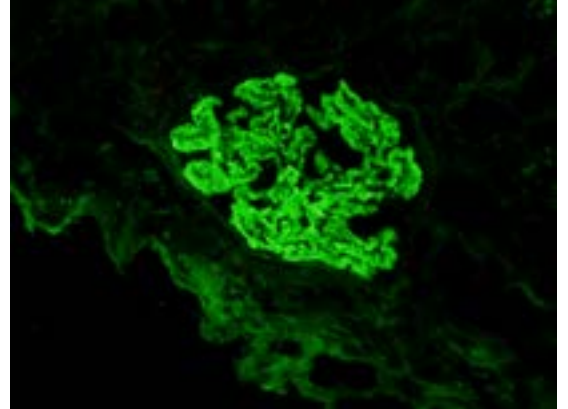
FMF PROTEİNÜRİ İLE GELEN HASTADA MEMBRANÖZ
GLOMERÜLONEFRİT OLGUSUBAHAR ÖZDEMİR¹, ÖZLEM KARAKAŞ¹, İSMAİL DOĞAN², NURAN SÜNGÜ³, ŞÜKRAN ERTEN²1 ANKARA ŞEHİR HASTANESİ ROMATOLOJİ KLİNİĞİ
2 ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ ROMATOLOJİ KLİNİĞİ
3 ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ PATOLOJİ ANA BİLİM DALI

Giriş: Ailesel Akdeniz ateşi (AAA, FMF) tekrarlayan ateş ve serozal inflamasyon ile karakterize, otoinflamatuvar bir hastalıktır. FMF hastalarında böbrek tutulumu en sık nedeni amiloidoz gelişimidir. Ancak AAA hastalarında, amiloidoz dışı böbrek patolojileri bildirilmiştir. Bu bildiri, kolsisin tedavisi ile remisyonda olan, takibinde proteinüri saptanmasıyla yapılan böbrek biyopsisinde membranöz glomerulonefrit saptanan bir AAA hastası sunulmuştur.

Olgu: 42 yaş kadın hasta; 2015 yılında, yılda iki veya üç defa tekrarlayan ve 3-4 gün süren ateş yüksekliğiyle karın ağrısı atakları, atak sırasında akut faz yüksekliğinin gösterilmesi ile FMF tanısı kondu. Özgeçmişinde; kronik tirodit olup; levotiroksin 75 mcg/gün kullanıyordu. Aile öyküsü yoktu. FMF gen testinde M694V heterozigot saptandı. Kolsisin 3x0.5 mg tedavisi ile ataksız izlenen hasta, Aralık 2019 kontrolünde; bilateral minimal pretibial ödem tespit edildi. Tetkiklerinde; CRP:0,7 mg/dl hemoglobin:15.3 gr/dl beyaz küre:10600/mm³, trombosit:379bin/mm³, kreatinin:0.88 mg/dl, glomerüler filtrasyon hızı:81 ml/dl/m², protein:6.2 mg/dl, albümin:3.3 mg/dl, alt:25u/L trigliserid:169 mg/dl, LDL:233 mg/dl, hepatit b ve c serolojisi negatif, idrar tetkikinde; protein +++, mikroskopide 31 eritrosit, Spot idrar; total protein/kreatinin oranı 5469 mg/gr kreatinin bulundu. idrar kültüründe üreme saptanmadı. Renal ultrasonografide; bilateral böbrek konum ve boyutları normal, parankim ekojeniteleri normal, taş kitle ve hidronefroz mevcut değildi. Renal doppler inceleme normal. Diğer tetkiklerinde; Anti nükleer antikor (ANA) negatif, anti çift zincir dna antikor (dsDNA) negatif, C3 ve C4 düzeyi normal, serum immünglobülin düzeyleri normal, anti nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) profili negatif, anti glomerüler bazal membran antikor negatif. Kolsisin tedavi 4x05 mg/gün olarak düzenlendi. 24 saatlik idrar tetkiki görüldü. 7.2 gram/gün protein saptanması üzerine perkütan böbrek biyopsisi yapıldı. Biyopsi sonucunda amiloid birikim görülmedi, tipik membranöz glomerulonefrit saptandı.



Resim:C4d immünohistokimyasal boyamada glomerül bazal membranlarda ince granüler boyanma.



Resim: İmmünfloresan boyamada IgG ile glomerül bazal membranlarda ince granüler (+3) birikim. Histokimyasal çalışmada Kristal viyole ve congo red ile amiloid birikimi izlenmemiştir.

Sonuç: AAA deki tek böbrek patolojisi amiloidoz değildir. Vaskülit (poliartrit nodoza, Henoch-Schönlein purpura), hızla ilerleyen glomerulonefrit, IgA, IgM nefropatisi, membranoproliferatif glomerulonefrit, ve daha da nadir olarak membranöz glomerulonefrit vakaları bildirilmiştir. Böbrek tutulumlarının ayırıcı tanısında amiloid olmayan böbrek hastalığı düşünülmelidir.



POSTER BİLDİRİLER

P 01 HEMATOLOJİ TARAFINDAN POLİMİYALJİ ROMATİKA ÖN TANISIYLA YÖNLENDİRİLEN VE LENFOMA TANISI KONULAN OLGU

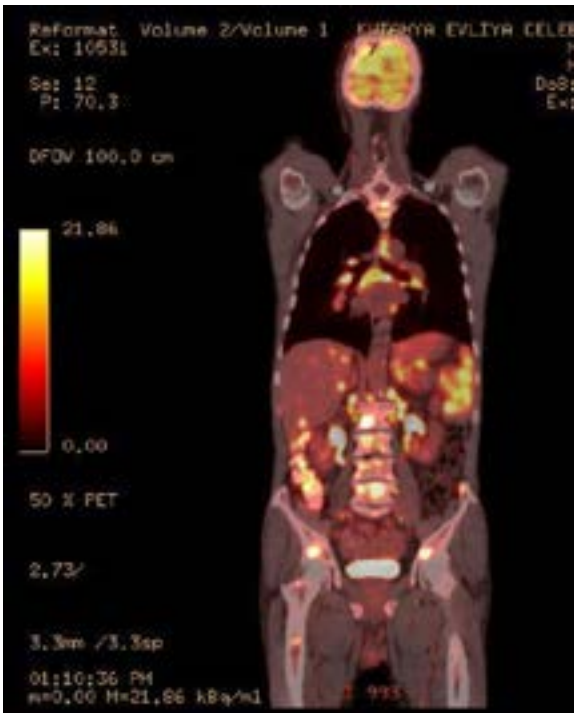
GÜRKAN YILMAZ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KÜTAHYA EVLIYA ÇELEBİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, ROMATOLOJİ BİLİM DALI, KÜTAHYA

Amaç: Polimiyalji Romatika (PMR) kliniğiyle prezente olan özellikle ileri yaştaki hastalarda malignitelerin de akla getirilmesi gerektiğine örnek olması açısından bu vakayı sunmak istedim.

Olgu: Akut faz reaktanlarının yüksekliği nedeniyle önce aile hekimi tarafından hematolojiye oradan da baş ağrısı, çenede kladikasyon, kavşak ağrıları bulunması üzerine tarafıma PMR? Temporal arterit? ön tanılarıyla yönlendirilen 71 yaşındaki erkek hastanın sorgulamasında kısa süreli baş ve omuz ağrısının olduğu ve geçtiği öğrenildi. Tetkiklerinde CRP: 84 mg/L, sedimantasyon: 95 mm/saat bulunan hastanın anamnezinde romatolojik açıdan özellik saptanmadı. Fizik muayenesinde romatolojik açıdan özellik bulunmadı, aksiller ve servikal bölgede lenfadenopati saptandı. Sistem sorgulamasında ateş, gece terlemesi ve halsizliği mevcuttu. Çektirdiğimiz PET CT: Yukarıda tarifli lenf nodlarında, sağ akciğerde tarifli nodüllerde, karaciğer, dalak ve kemiklerde metastaz ile uyumlu patolojik FDG tutulumları. Ayırıcı tanıda organ tutulumu ile birlikte seyreden lenfoproliferatif hastalıklar düşünülmüştür (DBBHL?) şeklinde raporlandı. Hasta tekrar hematoloji bölümüne **yönlendirildi**. Hastaya Non-Hodgkin lenfoma tanısı konularak, hastanın tedavisine başlandı.

Sonuç: PMR'ye benzer şekilde kas ve eklem ağrılarıyla prezente olan malignite olguları bildirilmiş olsa da PMR'de malignite riski belirgin oranda artmamıştır. **Bu nedenle tipik PMR kliniğiyle başvuran olgularda rutin malignite taraması gerekmemektedir.** Fakat ateş, lenfadenopati, pulmoner infiltrat gibi atipik klinik özelliklerin olup olmadığı PMR tanısı konulmadan önce dikkatlice değerlendirilmelidir. Yaşlı hastalarda ve atipik klinik bulguların varlığında maligniteler daima akılda bulundurulmalıdır.



P 02

ANKİLOZAN SPONDİLİTLİ BİR HASTADA GOLİMUMAB TEDAVİSİNE BAĞLI GELİŞEN PSÖRIAZİS

MAZLUM SERDAR AKALTUN, SAVAŞ GÜRSOY

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI, GAZİANTEP

Giriş: Ankilozan Spondilit (AS), Spondiloartropati grubu(SPA) olarak bilinen birbiriyle ilişkili romatizmal hastalıkların major subtipi olarak bilinir. Bu grup hastalıkların en çok görülen klinik semptomları inflamatuvar bel ağrısı, ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit, entezit ve üveit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı gibi spesifik organ tutulumlarıdır.

Ankilozan Spondilit tedavisinde özellikle son yıllarda tedavi seçenekleri artmıştır. Farmakolojik tedavi yöntemlerinde ilk basamak tedaviyi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar oluşturmaktadır. Nonsteroid antiinflamatuvarlara yetersiz yanıtı olan hastalarda Anti-TNF (Tümör nekrotizis faktör) ajanlar sıklıkla tercih edilmektedir.

Golimumab rekombinant olarak üretilmiş spesifik bir insan monoklonal antikorudur. TNF molekülünün hem solubl hem de transmembran kısmına bağlanarak TNF aktivasyonunu engeller.

Biz bu vaka sunumu ile golimumabın nadir bir yan etkisi olan paradoks psöriazis gelişen bir AS hastasını sunmayı amaçladık.

Vaka Sunumu: 32 yaşında erkek hasta 5 yıldır Ankilozan Spondilit tanısıyla takip edilirken yaklaşık 2 haftadır olan her iki dirsek ekstansör yüzünde ve el dorsumunda püstüler lezyonlar nedeniyle tarafımıza başvurdu. Sabah tutukluğu 5 dakika kadar sürerken, bel ağrısı, kalça ağrısı veya entezit tariflemiyordu. Yapılan tetkiklerinde C-Reaktif Protein düzeyi 3,6 mg/dl, Eritrosit Sedimentasyon Hızı 15 mm/sa beyaz küre 8300/ mm³, Hemoglobin 13,8 gr/dl olarak geldi.

Hasta dermatoloji kliniğine psöriazis ön tanısıyla konsülte edildi. Hastaya psöriazis vulgaris tanısı konuldu. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde Ankilozan Spondilit dışında daha önceden bilinen herhangi bir tıbbi hastalığı olmadığı ve ailede psöriazis öyküsünün olmadığı öğrenildi. Ankilozan Spondilit'e yönelik yaklaşık 4 yıldır meloksikam 15 mg/gün ile takipli iken, hastalık aktivitesinin yüksek olması üzerine hastaya Golimumab tedavisi başlanmış ve yaklaşık 1 yıldır golimumab 50 mg/ay subkutan kullanan hastanın herhangi bir şikayeti yokmuş. Yapılan sistemik muayenesinde bilateral dirsek ekstansör yüzünde ve bilateral ellerde olan püstüler lezyonlar vardı. Modifiye Schober 6 cm, BASDAI : 2,8 BASFI : 3,2 olarak hesaplandı.

Hastanın Golimumabı kesilerek Metotreksat 15 mg/hafta başlandı. 2 hafta sonra kontrol muayenesinde hastanın lezyonlarının tama yakın gerilediği gözlemlendi ve hasta takibe alındı.

Sonuç: Anti-TNF tedaviler psoriasis tedavisinde etkili olan yerleşmiş bir tedavidir. Ancak psoriasis tedavisinde Anti-TNF kullanımı sırasında lezyonlarda alevlenme ve bu ajanların başka endikasyonda kullanımı sırasında psoriasis ve psoriasisiform erüpsiyonların gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

P 03**LONGİTUDAL EKSTENSİV TRANSVERS MİYELIT, ÖN ÜVEİT VE
İNVAZİV DUKTAL MEME KANSERİ BİRLİKTELİĞİ: OLGU SUNUMU****EMEL GÖNÜLLÜ¹, ZEYNEP ÖZTÜRK¹, DAMLA KARATAŞ¹, DİLCAN KOTAN²,
CEYHUN VARIM³, NİLGÜN ÖZKAN AKSOY⁴**

1. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ İÇ HASTALIKLARI ROMATOLOJİ BÖLÜMÜ
2. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİ BÖLÜMÜ
3. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ ONKOLOJİ BÖLÜMÜ
4. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ GÖZ HASTALIKLARI BÖLÜMÜ

Giriş: Transvers miyelit, spinal kordun inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu inflamasyon 3 veya daha fazla vertebral segmenti geçerse longitudinal ekstensiv transvers miyelit (LETM) olarak adlandırılır. Bu durum sistemik lupus eritematosus, anti fosfolipid antikör sendromu, Sjogren hastalığı gibi birçok romatolojik hastalığa eşlik edebilmektedir. Fakat romatolojik hastalık dışında enfeksiyon, maligniteler de eşlik edebilmektedir (1,2). Burada LETM tanısı olan anterior üveitin eşlik etmesiyle romatolojik hastalık eşlik edebileceği düşüncesiyle romatoloji polikliniğine gönderilen fakat öykü sırasında invaziv duktal meme kanseri olduğu öğrenilen hasta sunulacaktır.

Olgu: Kırkdört yaşındaki kadın hasta 2015 yılında kollarda ve ayaklarda uyuşma, his kaybı ve motor kayıp olması nedeniyle Nöroloji kliniğinde değerlendirilmiş, beyin ve medulla spinalise yönelik yapılan magnetik rezonans görüntülemelerinde kitle, basi yapacak oluşum, herni saptanmamış fakat C4-T2 vertebralar arasında medullada T2 sekansta hiperintens görünüm saptanmış ve hasta longitudinal ekstensiv transvers miyelit olarak değerlendirilmiş.

Hasta 2019 yılında akut anterior üveit de tabloya eşik ettiği için romatolojik değerlendirme amacıyla romatoloji kliniğine gönderildi. Hastanın öyküsü alındığında 2017 yılında memede kitle farkettiğini, yapılan biyopsi ile invaziv duktal meme ca tanısı aldığını öğrendik. Hastaya ayrıca neoadjuvan kemoterapi sonrası simple mastektomi uygulandığı saptandı. Hasta romatolojik olarak değerlendirildiğinde ek romatolojik hastalıkların klinik özellikleri saptanmadı.

Sonuç: Buradaki hastada özellikle romatolojik açıdan ilişkili olabilecek presente olan klinik durumlar miyelit ve anterior üveittir, miyelitle ilişkili olabilecek lupus, sjögren gibi bağ dokusu hastalıkları, anterior üveitle ilişkili olabilecek spondiloartirit grubu hastalıklar, her iki durumla da ilişkili olabilecek sarkoidoz değerlendirmelerimiz sonucunda saptamadık. Malign hastalıklar romatoloji pratiğinde sık rastladığımız taklitçi hastalıklardandır ve ayırıcı tanıda zorluklar çıkarmaktadır. Longitudinal ekstensiv transvers miyelit nedeniyle romatolojik hastalıklar ayırıcı tanı için değerlendirilen hastalarda malignite açısından da değerlendirmek gereklidir.

Kaynaklar

1. Kitley JL, Leite MI, George JS, et al. 'The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis' Mult Scler. 2012 ;18:271-85.
2. Jain RS, Kumar S, Mathur T, et al. 'Longitudinally extensive transverse myelitis: A retrospective analysis of sixty-four patients at tertiary care center of North-West India' Clin Neurol Neurosurg. 2016 ;148:5-12.

P 04

PAROTİTİSİ OLAN SJÖGREN SENDROMLU HASTADA RİTUKSİMAB TEDAVİSİ

ANDAÇ KOMAÇ, NESLİHAN GÖKÇEN, AYTEN YAZICI, AYŞE ÇEFLER

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ ROMATOLOJİ BİLİM DALI

Giriş: Romatoloji pratiğinde, parotitis ile gelen hastalarda ilk düşünülen tablolardan biri Sjögren sendromudur. Sjögren sendromu (SjS), primer görülebileceği gibi diğer romatolojik hastalıklara eşlik edebilmektedir. Parotiti olan hastalarda enfeksiyonlar ve maligniteler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Dirençli parotis tutulumu olan ve rituksimab (RTX) ile tedavi edilen SjS- sistemik lupus eritematozus (SLE) overlap sendromlu olgu sunulmuştur.

Olgu: 38 yaşında kadın hastaya başvurusundan 2 yıl önce eklem ağrıları, el bileği ve dirsek eklemlerinde şişlik yakınması olması üzerine romatoid artrit teşhisi konularak hidrosiklorokin, metotreksat ve metilprednisolon tedavisi başlanmıştır. 1 yıl önce bilateral parotis bezlerinde şişlik başlayan ve 3 aydır ilaç tedavisini kesen hasta parotis bezlerinde ağrı ve şişlik yakınması ile başvurdu. Romatolojik sorgulamasında ağız ve göz kuruluğu, artralji, artrit ve 7 aylık ölü doğum öyküsü mevcuttu. Hastanın yapılan tetkiklerinde Anti nükleer antikor +4 homojen patern, Anti ds DNA elisa 295 IU/ml, ENA panelde SSA, SSB, nucleosom, ribozomal-P pozitif saptandı. Anti CCP negatif, romatoid faktör 87 IU/ml, direkt coombs pozitif, C3 0,74 g/L (düşük), C4 0,17 g/L normaldi. Tam idrar tetkiki, hemogram ve biyokimyası normal olan hastanın eritrosit sedimentasyon hızı 47 mm/sa, C reaktif protein düzeyi 11,9 mg/L saptandı. Göz kuruluğu tarifleyen hastanın shirmer testi sağ gözde 4mm, sol gözde 6 mm idi. Alınan tükürük bezi biyopsisi sonucu duktus çevresinde bir kısmı duktusları atake eden 50 lenfoplazmositer hücreden daha fazla hücre bulunduran 5 odak olarak saptandı. Boyun ultrasonografi ve parotis MR bilateral submandibular ve parotis bezlerinde kronik siyaladenit ile uyumlu olarak değerlendirildi. Gönderilen ACE düzeyi ve IGG4 düzeyleri normal aralıkta saptanan hastaya SjS-SLE overlap sendromu düşünülerek 32 mg/gün metilprednisolon 4 hafta sonrasında azaltma şeması, azatiyoprin 100mg/gün ve hidrosiklorokin 200mg/gün tedavisi başlandı. Takipte parotis şişliği devam eden hastanın kontrol görüntülemeleri yapılarak malignite dışlandı. Uzamış steroid ve azatiyoprin tedavisine yanıt vermeyen hastaya SLE komponenti de olması sebebi ile 6. ay kontrolünde mikofenolat mofetil tedavisi başlandı. Klinik düzelme olmayan hastaya 9. ay kontrolünde RTX tedavisi planlandı. RTX sonrası 3. ayda parotis şişliklerinde belirgin düzelme gözlemlendi (Resim 1-2).

Tartışma: Sjögren sendromu; göz kuruluğu, ağız kuruluğu, artrit, artralji ve parotitis ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla orta yaşlı kadınlarda görülmektedir. RTX tedavisi SjS'li hastalarda sıklıkla vaskülit, periferik nöropati, akciğer tutulumu, inflamatuvar artrit ve parotis şişliği durumlarında kullanılmaktadır. Parotis tutulumunda steroid tedavisi sıklıkla yeterli olmakla birlikte tedaviye dirençli olgularda maligniteler açısından dikkatli olunmalıdır. Malignite dışlanan hastalarda RTX tedavisi düşünülmelidir.



Resim 1. Tedavi öncesi parotis bezi tutulumu



Resim 2. Rituksimab tedavisi sonrası parotitiste düzelme

A

ABAKAY, ŞEYHMUS	48
AKALTUN, MAZLUM SERDAR	61
AKSU, ÖZGE BAŞ	35
ARTIM-ESEN, BAHAR	45
ASOĞLU, VEYSİ	46
ATEŞ, AŞKIN	50
AYAR, KORAY	39

B

BAYINDIR, ÖZÜN	52
BEKTAŞ, MURAT	47
BİRLİK, MERİH	44, 53

C

CAN, GERÇEK	44, 48
-------------	--------

Ç

ÇEFLE, AYŞE	63
ÇELİK, DİRENÇ	39
ÇINAR, MUHAMMET	41
ÇOLAK, SEDA	41

D

DOĞAN, İSMAİL	20, 37, 58
DOĞRU, ATALAY	8

E

EMMUNGİL, HAKAN	46
EREZ, YEŞİM	44, 53
ERMURAT, SELİME	39
ERTEN, ŞÜKRAN	37, 58

G

GERÇİK, ÖNAY	52
GÖKÇEN, NESLİHAN	63
GÖK, KEVSER	27
GÖNÜLLÜ, EMEL	62
GÜL, AHMET	45
GÜLLE, SEMİH	44, 48, 53
GÜLÖKSÜZ, GÖZDE	50
GÜRSOY, SAVAŞ	61

İ

İLGEN, UFUK	46
İNANÇ, MURAT	45
İNCE, BURAK	45

K

KALKAN, KÜBRA	46
KARAKAŞ, ALİ	44, 48, 53
KARAKAŞ, ÖZLEM	37, 58
KARATAŞ, DAMLA	62
KELEŞOĞLU DİNÇER, BAHAR	50
KINIKLI, GÜLAY	35, 50, 55
KİMYON, GEZMİŞ	17
KOCAER, SİNEM BURCU	44, 53
KOMAÇ, ANDAÇ	63
KOTAN, DİLCAN	62
KÖKEN AVŞAR, AYDAN	44, 53
KUZU, İŞINSU	35

M

MAMMADOV, MAGHRUR	41
-------------------	----

Ö

ÖCAL, LALE	45
ÖNEN, FATOŞ	44, 48
ÖZDEMİR, BAHAR	37, 58
ÖZKAN AKSOY, NİLGÜN	62
ÖZTÜRK, ZEYNEP	62

P

PEKER, ELİF	35
-------------	----

S

SARI, İSMAİL	44
SEZER, SERDAR	35, 50
SÜNGÜ, NURAN	58

Ş

ŞAHİN EROĞLU, DİDEM	35
---------------------	----

T

TAŞCI, MURAT	32
TEKGÖZ, EMRE	41
TORGUTALP, MURAT	35, 50, 55
TURGAY, MURAT	50

U

UÇAR, İSMAİL	23
USLU YURTERİ, EMİNE	11

V

VARIM, CEYHUN	62
---------------	----

Y

YALÇINKAYA, YASEMİN	45
YAYLA, MÜÇTEBA ENES	14, 35, 50, 55
YAZICI, AYTEN	63
YILMAZ, GÜRKAN	60
YILMAZ, RECEP	55
YILMAZ, SEDAT	41
YÜCE İNEL, TUBA	44
YÜKSEL, MEHMET LEVENT	35