TÜRKİYE ROMATOLOJİ DERNEĞİ

İMMÜNO ROMATOLOJİ

SEMPOZYUMU

23 - 26 MART 2023

Xanadu Resort Hotel, ANTALYA

BİLDİRİ KİTABI



Sempozyum Başkanı
Dr. Veli YAZISIZ

Sempozyum Sekreterleri
Dr. Atalay DOĞRU
Dr. Sibel BAKIRCI

Düzenleme Kurulu
Dr. Cemal BES
Dr. Mehmet ŞAHİN
Dr. Sedat KİRAZ
Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU
Dr. Uğur KARASU
Dr. Umut KALYONCU
Dr. Veli ÇOBANKARA

Bilimsel Kurul
Dr. Ali AKDOĞAN
Dr. Atalay DOĞRU
Dr. Ayşe AYAN
Dr. Bengisu ASLAN
Dr. Cahit KAÇAR
Dr. Cemal BES
Dr. Didem ARSLAN
Dr. Fatoş ÖNEN
Dr. İlhan SEZER
Dr. İsmail UÇAR
Dr. Mehmet ŞAHİN
Dr. Sedat KİRAZ
Dr. Servet AKAR
Dr. Sibel BAKIRCI
Dr. Süleyman ÖZBEK
Dr. Süleyman Serdar KOCA
Dr. Taşkın ŞENTÜRK
Dr. Timuçin KAŞİFOĞLU
Dr. Uğur KARASU
Dr. Umut KALYONCU
Dr. Veli ÇOBANKARA
Dr. Veli YAZISIZ

Davet

Değerli Meslektaşlarım,

İlk kez düzenlenecek olan ‘’İmmüno-Romatoloji Sempozyumu’’nu 23-26 Mart 2023 tarihleri arasında Antalya’da gerçekleştireceğiz.

İmmüno-Romatoloji Sempozyumu’nun hedefi, immün sistemin temel çalışma prensipleri ve kronik inflamatuvar hastalıkların immünopatogenezlerinin daha iyi anlaşılabilmesi için bilimsel tartışma ortamı oluşturmaktır. Ülkemizdeki farklı eğitim ve araştırma kurumlarında çalışan akademisyenlerin katılımı ile temel immünoloji bilgilerinin güncellenmesi yanı sıra hastalık immünpatogenezlerindeki yeni bilgiler aktarılacaktır. Romatoloji uzmanları, klinik ve temel immünoloji, dermatoloji, göz, gastroenteroloji, fizik tedavi, nefroloji, kardiyoloji ve göğüs hastalıkları uzmanlarının katılımı ile inflamasyon ve inflamatuvar hastalıkların farklı yönleri tartışılacaktır.

İnflamatuvar hastalıklarda tedavi yaklaşımlarının immünolojik hedeflere yöneldiği ve spesifik tedavilerin uygulandığı bir dönemi yaşıyoruz. Bu nedenle, ilk sempozyumun bilimsel programını, romatizmal hastalıkların immünolojisi ve yeni tedavi hedeflerinin gözden geçirilmesi şeklinde planladık. Umarım beklentilerinizi karşılayacak iyi bir toplantı gerçekleştiririz.

İmmüno-Romatoloji Sempozyumu Düzenleme Kurulu adına, katılım ve desteğiniz için şimdiden çok teşekkür ediyorum.

Saygılarımla



Prof. Dr. Veli YAZISIZ
Sempozyum Başkanı

İmmuno-Romatoloji Sempozyumu
(23-26 Mart 2023, Antalya) BİLİMSEL PROGRAM

23 MART 2023, PERŞEMBE		
Entezis Ultrason Kursu **SALON A**		
09:00-09:10	Açılış	
TEORİK		
09:10 - 09:40	Alt Ekstremite Entezis USG Kursu	Sibel Bakırcı
09:40 - 10:10	Üst Ekstremite Entezis USG Kursu	Salih Pay
10:10-10:30	**KAHVE ARASI**	
PRATİK		
10:30:12:00	Alt Ekstremite	Sibel Bakırcı
10:30:12:00	Üst Ekstremite	Salih Pay
13:15-13:30	**SEMPOZYUM AÇILIŞ OTURUMU**	
13:30-14:30	**İmmün Sisteme Bakış** Oturum Başkanları: ***Veli Yazısız, Barbaros Oral***	
13:30-13:50	Doğal İmmun Sistem Komponentleri	*Arzu Aral*
13:50-14:10	Kazanılmış İmmun Sistem Komponentleri	*Güher Saruhan Direskeneli*
14:10-14:30	İmmun Yetmezliklerin Sınıflandırılması	*Ece Çelik*
14:30-15:30	**Doğal İmmün Sistemin Solubl Komponentleri** Oturum Başkanları: ***Cahit Kaçar, Atalay Doğru***	
14:30-14:50	Kompleman Sistemi, Bozuklukları ve İnhibitörleri	*Uğur Karasu*
14:50-15:10	Pentraksinlerin Rolü ve Önemi	*Ülkü Uçar*
15:10-15:30	İnterferonlar ve Anti-İnterferon Tedaviler	*Nilüfer Kanıtez*
15:30-15:45	**KAHVE ARASI**	
15:45-16:45	**Doğal İmmün Sistem ve İlişkili Hastalıklar-1** Oturum Başkanları: ***Salih Pay, Rıdvan Mercan***	
15:45-16:05	İnflamatuvar Hastalıkların Patogenezinde Nötrofiller	*Edip Gökalp Gök*
16:05-16:25	Erişkin Still Hastalığı ve Makrofaj Aktivasyon Sendromu	*Şükran Erten*
16:25-16:45	Kolşisin Tedavisi; Etki Mekanizması, Hangi Hastalıklarda?	*Cem Özişler*
16:45-17:45	**İmmunolojide Laboratuvar** Oturum Başkanları: ***Orhan Küçükşahin, Ali Şahin***	
16:45-17:05	Flow Sitometri	*Güneş Esendağlı*
17:05-17:25	İmmun Histokimya	*İrem H. Özbudak*
17:25-17:45	Quantiferon GOLD testi	*Esvet Mutlu*

24 MART 2023, CUMA		
SALON A		
08:00-08:40	**Patojen / Self Ayrımı** Oturum Başkanları: ***Mehmet Şahin, Fatih Sarıtaş***	
08:00-08:20	Doğal İmmun Sistemin Patojenleri Tanıması	*İhsan Gürsel*
08:20-08:40	İmmun Sistemde Regülasyon Mekanizmaları	*Veli Yazısız*
08:40-10:00	**Doğal İmmün Sistem ve İlişkili Hastalıklar-2** Oturum Başkanları: ***Süleyman Özbek, Yasemin Kabasakal***	
08:40-09:00	Otoinflamasyon ve Otoimmunite Kavramları	*Timuçin Kaşifoğlu*
09:00-09:20	T hücre Hedefli Tedaviler	*Atalay Doğru*
09:20-09:40	Kristal Artropatilerin İmmunopatogenezi	*Ayten Yazıcı*
09:40-10:00	Anti-IL1 Tedavileri ve Kullanım Alanları	*İsmail Uçar*
10:00-10:15	**KAHVE ARASI**	
10:15-11:00	**UYDU SEMPOZYUMU (LİLLY)** **Romatoid Artrit Tedavisinde Barisitinib Etkililik ve Güvenlilik Verileri** Oturum Başkanı: **Veli Yazısız** Konuşmacılar: **İsmail Uçar, Zevcet Yılmaz**	
11:00-11:45	**İnfeksiyonlarla İlişkili İnflamatuvar Sendromlar** Oturum Başkanları: ***Mehmet Soy, Musa Koçkaya***	
11:00-11:15	COVID19 ile İlişkili İnflamatuvar Patolojiler	*Ahmet Omma*
11:15-11:30	Post-Streeptokoksik İnflamatuvar Bozukluklar	*Sema Akman*

11:30-11:45	HBV ve HCV İlişkili Romatolojik Bozukluklar	*Bengisu Aslan*
11:45-12:00	**ARA**	
12:00-12:30	**Sözlü Sunumlar-1** Oturum Başkanları: ***Veli Yazısız***	
SS-1	Ailesel Akdeniz Ateşinde Sağlık Ilişkili Hayat Kalitesi Ölçeği'nin (Fmf-Qol) Hastalığın Bulguları Ve Pras Skoru ile Ilişkisi	*Kadir Ulu*
SS-2	Covid-19 Pandemi Döneminde Romatoloji Hastalarının Aşı Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi	*Adem Ertürk*
SS-3	Üçüncü Basamak Çocuk Romatoloji Polikliniğinde Takip Edilen PFAPA Sendromlu Hastaların Tedavi Sonuçları	*Şeyma Türkmen*
12:30-14:00	**ÖĞLE YEMEĞİ**	
14:00-15:00	**Kazanılmış İmmun Sistem ve İlişkili Hastalıklar-1** Oturum Başkanları: ***Vedat Hamuryudan, İhsan Ertenli***	
14:00-14:20	Kronik İnflamasyonda T Lenfositler	*Taşkın Şentürk*
14:20-14:40	Romatoid Artrit İmmunopatogenezi	*Nevsun İnanç*
14:40-15:00	Ailesel Akdeniz Ateşinde Genotip-Fenotip İlişkisi	*Servet Akar*
15:00-15:15	**ARA**	
15:15-16:15	**Kazanılmış İmmun Sistem ve İlişkili Hastalıklar-2** Oturum Başkanları: ***Sedat Kiraz, Emine Figen Tarhan***	
15:15-15:35	B Lenfositler, Immunglobulinler ve İnflamasyon	*Ediz Dalkılıç*
15:35-15:55	Sistemik Lupus Eritematosuz İmmunopatogenezi	*Murat İnanç*
15:55-16:15	B Hücre Hedefli Tedavi Yaklaşımları	*Emel Gönüllü*
16:15-16:30	**KAHVE ARASI**	
16:30-17:50	**Otoantikorlar** Oturum Başkanları: ***Timuçin Kaşifoğlu, Vedat Gerdan***	
16:30-16:50	Seropozitif ve Seronegatif RA Patofizyolojisi Farklı mı?	*İlhan Sezer*
16:50-17:10	Seropozitif ve Seronegatif RA Patofizyolojisi Farklı mı?	*Funda Erbasan*
17:10-17:30	Seropozitif ve Seronegatif PSS Aynı Hastalık mı?	*Samet Karahan*
17:30-17:50	ANCA 'nın Vaskülit Patogenezindeki Rolü Nedir?	*Şule Yaşar Bilge*
17:50-18:20	**Sözlü Sunumlar-2** Oturum Başkanları: ***Sibel Bakırcı***	
SS-4	Amiloidozu Olan Ailesel Akdeniz Ateşi Hastalarında Entezit Sıklığı ve Şiddeti Hastalık Şiddeti İle Benzer Olabilir	*Duygu Şahin*
SS-5	Bleomisin ile Oluşturulmuş Cilt Fibrozisi Modelinde Pirfenidon Etkili mi?	*Hamdullah Suphi Bayraktar*
SS-6	bDMARD Kullanan Romatoid Artrit Hastalarında Dislipidemi Tedavisi PsA'dan Daha İyidir, Ancak Hala Gidilecek Bir Yol Var	*Güllü Sandal Uzun*
SS-13	A151 ODN Oligonükleotidini Kullanılarak Kemik İliğinden Türevlenen Makrofajın M2 Fenotipine Dönüştürülmesi	*Melis Çelik*
SS-8	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik ve Poliartrit: Olgu Sunumu	*Mustafa Ekici*

25 MART 2023, CUMARTESİ

SALON A

08:00-08:30	**Sitokinler** Oturum Başkanı: ***Didem Arslan, Levent Kılınç***	
08:00-08:15	İnflamatuvar sitokinler	*İpek Türk*
08:15-08:30	Anti-inflamatuvar sitokinler	*Gökhan Sargın*
08:30-09:50	**Vasküler İnflamasyon** Oturum Başkanları: ***Kenan Aksu, Cemal Bes***	
08:30-08:50	Büyük Damar Vaskülitleri Patogenezinde Yeni Öğrendiklerimiz	*Haner Direskeneli*
08:50-09:10	Erişkinde IgA Vasküliti Patogenez ve Tedavi	*Ömer Karadağ*
09:10-09:30	Behçet Hastalığı İnflamatuvar Deri Lezyonları	*Erkan Alpsoy*
09:30-09:50	BH'da Vasküler Tutulum	*Gülen Hatemi*
09:50-10:00	**KAHVE ARASI**	
10:00-10:45	**UYDU SEMPOZYUMU (ABBVİE)** **Spondiloartritlerin Tüm Bulgularında Ortak Çözüm** **Oturum Başkanı: Sedat Kiraz** **Ankilozan Spondilitin Tüm Bulgularında HUMIRA – Cemal Bes** **Psöriyatik Artritin Tüm Bulgularında HUMIRA – Timuçin Kaşifoğlu**	
10:45-11:45	**Aksiyel Spondiloartropatileri (AxSpA)** Oturum Başkanları: ***Fatoş Önen, Selda Çelik***	
10:45-11:05	İmmun Regülasyonda ve İnflamasyonda Genetiğin Rolü	*Ahmet Gül (ONLİNE)*
11:05-11:25	İnflamasyonda Th17 ve IL-17 yolağı	*Dilek Solmaz*
11:25-11:45	AxSpA patogenezi ve tedavisinde JAK inhibisyonu	*Duygu Ersözlü*
11:45-12:00	**ARA**	

12:00-12:30	**Psöriatik Hastalık (PH)** Oturum Başkanları: ***Sibel Bakırcı, Adem Küçük***	
12:00-12:15	PH'da deri ve eklem lezyonlarının patogenezi farklı mı?	*Nida Kaçar (ONLİNE)*
12:15-12:30	PH'da patogenezden tedaviye	*Umut Kalyoncu*
12:30-14:00	**ÖĞLE YEMEĞİ**	
14:00-15:00	**Özelleşmiş İmmün Sistem Hücreleri** Oturum Başkanları: ***Mehmet Derya Demirağ, Gezmiş Kimyon***	
14:00-14:15	Makrofajlar	*Ayça Sayı Yazgan*
14:15-14:30	Dendritik Hücreler	*H. Barbaros Oral*
14:30-14:45	NK Hücreleri	*Tolga Sütlü*
14:45-15:00	Fibroblastlar	*Gökhan Tazegül*
15:00-16:00	**Fibrotik Hastalıklarda İmmun Sistem** Oturum Başkanları: ***Merih Birlik, Ali Akdoğan***	
15:00-15:20	Fibrosiz Gelişim Mekanizmaları	*Süleyman Serdar Koca*
15:20-15:40	Sistemik Sklerozda Anti-inflamatuvar Tedavilerin Etkinliği	*Alper Sarı*
15:40-16:00	Anti-Fibrotik Tedavilerden Beklentiler	*Cemal Bes*
16:00-16:15	**KAHVE ARASI**	
16:15-17:00	**Nadir Görülen İnflamatuvar Hastalıklar İmmunopatogenezi** Oturum Başkanları: **Funda Erbasan, Yasemin Kara**	
16:15-16:30	VEXAS Sendromu	*Hakan Emmungil*
16:30-16:45	TAFRO Sendromu	*Melis Dilbil*
16:45-17:00	PAPA / PASH / PAPASH Sendromu	*Sercan Gücenmez*
17:00-18:00	**Egsersiz, İmmunite, İnflamasyon** Oturum Başkanları: ***Umut Kalyoncu, Oğuz Gürler***	
17:00-17:20	Egzersiz İmmunitesi	*Duygu Kurtuluş*
17:20-17:40	Entezeal İnflamasyon	*Sibel Bakırcı*
17:40-18:00	Psöriatik Hastalıkta Mekanoinflamasyon	*Sibel Zehra Aydın (ONLİNE)*

26 MART 2023, PAZAR

SALON A

08:00-09:00	**İmmun Sistem İlişkili Göz Hastalıkları** Oturum Başkanları: ***Murat Turgay, Levent Tök***	
08:00-08:20	İnflamatuvar Hastalıklarda Göz Tutulumu	*Özlem Tök*
08:20-08:40	Uveit Tedavine Yaklaşımı	*Mehmet Erkan Doğan*
08:40-09:00	Dev Hücreli Arterit Tedavi Yönetimi	*Fatma Alibaz (ONLİNE)*
09:00-10:00	**GIS İmmün bozuklukları** Oturum Başkanları: ***Ayhan Hilmi Çekin, Cem Koçkar***	
09:00-09:20	Barsak İnflamasyonu ve Eklem	*Gerçek Can (ONLİNE)*
09:20-09:40	İBH Tedavi Yaklaşımları	*Altuğ Şenol*
09:40-10:00	Otoimmun Pankreatobilier Hastalıklar	*Mete Akın*
10:00-10:15	**KAHVE ARASI**	
10:15-11:15	**Dejeneratif Eklem Hastalıklarında İmmun Sistem** Oturum Başkanları: ***Veli Yazısız, Melike Ersoy***	
10:15-10:35	Osteoartritte İnflamasyonun Rolü	*Hasan Fatih Çay*
10:35-10:55	Osteoartritte anti-inflamatuvar Tedavi Yaklaşımları	*Zevcet Yılmaz*
10:55-11:15	Osteoporoz ve Kemik Sağlığı Açısından Kalsiyum - D Vitamini	*Hasan Ali Altunbaş*
11:15-11:30	**KAHVE ARASI**	
11:30-12:30	**Akılcı İlaç Kullanımı: İmmunosupresif Ajanlarda Güvenlik Sorunları** Oturum Başkanı: ***Özge Altuğ Gücenmez, Atalay Doğru***	
11:30-11:45	IL-12/23 Yolağı ve İnhibitörler	*Tahir Saygın Öğüt*
11:45-12:00	Leflunamid	*Mediha Çavuşoğlu*
12:00-12:15	Mikofenolat Mofetil	*Mine Nokay*
12:15-12:30	Kortikosteroidler	*Ali Nail Demir*
12:30-13:00	**Sözlü Sunumlar - 3** Oturum Başkanları: ***Atalay Doğru,*** **Gözde Gül Elgül**	
SS-7	Kadın Behçet Hastalarında Fertilite	*Sakina Gahramanova*
SS-8	Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik ve Poliartrit: Olgu Sunumu	*Mustafa Ekici*
SS-9	Granülomatöz Mastit: Tek Merkez	*Fatih Yıldırım*
SS-10	Sjögren Sendromu İlişkili Transvers Miyelit Olgu Sunumu	*Burçak Karadeniz*
SS-11	Erişkin Dönemde Tanı Alıp Mikofenolat Mofetil İle Remisyonda Seyreden Adenozin Deaminaz-2 Eksikliği Vakası	*Ayşe Elif Boncukoğlu*
SS-12	Erken Yaşta Çoklu Diş Kayıplarında Sjögren Sendromu	*Mestan Şahin*
13:00	**KAPANIŞ**	

KONUŞMA ÖZETLERİ

IL-12/23 Yolağı ve İnhibitörler

Dr. Tahir Saygın Öğüt
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, ANTALYA

IL-12 ve IL-23 aynı sitokin ailesinin üyeleridir. IL-12, p35 ve p40 alt ünitelerinin kovalent bağla heterodimer bir yapı oluşturması ile meydana gelir ve bu yapıya p70 adı verilir. IL-23 ise p40 ve p19 peptidleri olmak üzere iki alt birimden oluşur ve IL-23'e özgü olan kısım p19'dur. IL-12 ve IL-23 innate immün sistem ile adaptif immün sistem arasında bir köprü görevi görür.

IL-12 ve IL-23 aynı sitokin ailesinden ve benzer yapıda olmalarına rağmen Th0 hücresinin farklılaşmasında tamamen farklı etkilere sahiptir. Her ikisi sitokin de dendritik hücreler tarafından üretilir, IL-12 ve IL 23 üretiminin dengesi inflamatuar yanıtı artıran prostaglandin E2 (PGE2) tarafından kontrol edilir.

Antijen sunan hücreler (APC) tarafından üretilen proinflamatuar bir sitokin olan IL-12, CD4 (+) T lenfositlerin Th1'e farklılaşmasını indükler ve CD8 (+) T lenfositlerin aktivasyonunda üçüncül sinyal olarak görev yapar. Genel olarak IL-12 ile indüklenen IFN-γ; fagositlerin antimikrobiyal fonksiyonlarının etkili bir aktivatörü ve birçok patojenik bakteri, mantar ve hücre içi parazite karşı dirençte kritik bir rol oynamaktadır.

IL-23'ü kodlayan genler ise kromozom 12q13.2 ve 11q1.3'te bulunur. IL-23 başlıca; deri, intestinal mukoza, eklem ve akciğer gibi periferal dokulardaki aktive makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından sekrete edilir. Th0 hücreleri IL-23R'yi eksprese edemezler. IL-23'e yanıt verebilmeleri için öncelikle TGF-β, IL 6 ve IL-21 ile önceden uyarılmaları gerekli, IL-23 ana görevi ise; αβ T CD4 + naiv hücrelerin (Th0 hücreleri) Th17 hücrelerine farklılaşmasını sağlamaktır. IL-23/IL-17 yolağı bakteri ve mantarlara koruyucu bir rol oynamasına karşın disregülasyonu kronik inflamasyon ve otoimmüniteyi tetikler ve otoimmünitede merkezi bir rol oynar.

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'te ortak olarak bulunan p40 subünitine spesifik olarak bağlanan ve nötralize eden tam humanize IgG1 yapısında monoklonal bir antikordur. Guselkumab başta olmak üzere IL-23'ün p19 alt birimini hedefleyen tam insan diğer IgG1λ monoklonal antikorları ise tildrakizumab ve risankizumabtır. Bu ilaçlar son yıllarda başta psöriyazis, psöriyatrik artirit ve crohn hastalığı olmak üzere inflamatuar romatizmal hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır.

ANCA'nın vaskülit patogenezinde rolü nedir?

Dr.N. Şule YAŞAR BİLGE
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD

ANCA ilişkili vaskülitler (AAV), granülomatöz polianjitis (GPA) (Wegener Granulomatozu), eozinofilik granülomatöz polianjit (EGPA) (Churg Staruss), mikroskopik polianjitis (MPA) olup küçük çaplı damarları tutar. GPA' lı hastaların %90'ı (tutulum şekline göre azalabilir), MPA' lı hastaların %70'i, EGPA' ların ise %30-40' ı ANCA pozitiftir.
AAV dışında ANCA'nın pozitif olabileceği durumlar; hızlı ilerleyen glomerulonefrit, pulmoner renal sendromlar, sistemik belirtilerin eşlik ettiği kutanöz vaskülit, multiple akciğer nodülleri, üst hava yollarının kronik destrüktif hastalığı, kronik otit/sinüsit, subglottik trakeal stenoz, mononöritis multipleks/periferik nöropati, retroorbital kitledir.
ANCA, ilk kez 1982' de Davies ve ark tarafından tanımlandı. Nötrofil ve monosit sitoplazmasında yer alan granüllerdeki antijenlere bağlanır. İndirekt immunofloresan yöntemiyle değerlendirilirler. Boyanma özelliğine göre sitoplazmik; c-ANCA ve perinükleer; p-ANCA olarak sınıflanır. En çok saptanan antijenler MPO ve PR3'tür. PR3-ANCA genellikle c-ANCA paterninde boyanırken MPO-ANCA ise genellikle p-ANCA paterninde boyanır. İlaç ilişkili AAV' lerde her 2 patern birlikte görülebilir. GPA' da primer olarak PR3-ANCA, MPA ve EGPA'da ise MPO-ANCA pozitiftir. Elastaz, laktoferrin, katepsin-G gibi başka antijenlere karşı da ANCA üretilebilir ancak bunlarla ilişkili klinik ve patolojik bir bulgu saptanmamıştır.
ANCA'nın patogenezde rolü olduğu bilinse de immun toleransı kırıp ANCA oluşumunu neyin tetiklediği bilinmemektedir. Enfeksiyöz ajanlar MPO ve PR3 ile çapraz reaksiyona giren antikor oluşumuna neden olabilir. Bir başka teoriye göre de enfeksiyöz ajanlar PR3 antijenleri için 'complementer' rolü oynayabilirler. *S. aureus*' un PR3' e komplementer genetik sekansları olduğu saptanmıştır. Bu da nazal *S. aureus* taşıyıcılığının relaps riskini arttırdığı hipotezini tetikler.
Deneysel modellerde ANCA' nın nötrofil aktivasyonu yaptığı ve insanlardaki vaskülite benzer bir tabloya sebep olduğu gösterilmiştir. Transplasental geçişte de neonatal hastalığa sebep olduğu gösterilmiştir.
ANCA' nın patogenezdeki rolüne dair ilk klinik kanıt MPO-ANCA pozitif, aktif hastalığı olan bir gebenin MPO-ANCA pozitif yenidoğan bebeğinde pulmoner hemoraji ve glomerülonefrit saptanmasıdır. Ancak bu olgunun devamında bildirilen başka olgu yoktur. Başka bir klinik kanıtta PR3 ve MPO ANCA titrelerinin hastalığın aktif döneminde yükselmesidir. Ancak bu yüksekliğin klinik aktif hastalık başlamadan 6 ay önce saptanması tedavi kararının titreye göre verilmemesi gerektiğini düşündürmektedir. ANCA titresinin hastalık aktivitesine paralel olmadığı durumlar da mevcuttur. Bu da özellikle ANCA' nın yapısal farklılığından kaynaklanır, MPO-ANCA' nın 2 hafif, 2 ağır zinciri vardır. Ağır zinciri tanıyan ANCA şiddetli hastalığa neden olur. Yüksek MPO-ANCA titrelerine sahip olduğu halde düşük hastalık aktivitesine sahip olan hastalarda hedef düşük riskli bölge olduğundan klinik daha hafif geçmektedir. Bazı hastalarda da yüksek hastalık aktivitesi olmasına rağmen MPO-ANCA saptanamaz. Bu hastalarda da ANCA seruloplazmine bağlandığı için saptanamayabilir. İndüksiyon tedavisi sırasında PR3-ANCA düzeyleri yüksek olan hastaların daha çabuk relaps olduğu saptanmıştır. RTX tedavisinin siklofosfamide eş değer olduğu çalışmalarla gösterilmiş, bu da antikorların kliniğe etkisine kanıt olabilir.
ANCA' nın vaskülit patogenezindeki rolü şöyle özetlenmiştir; TNF ve IL-1-beta gibi enfeksiyon sürecinde artan proinflamatuvar sitokinler nötrofilleri aktive ederler. Aktive nötrofiller hücre yüzeyinde hedef antijenleri eksprese ederler (MPO ve PR3). ANCA antijenlerle birlikte nötrofillerin yüzeyindeki Fc reseptörlerine de bağlanır ve böylece nötrofillerin aşırı

aktivasyonuna neden olur. Bu aşırı aktivasyon reaktif oksijen radikallerinin ve litik enzimlerin salınımına, sonuç olarak da endotel hasarına neden olur.
Özetle; AAV, immun ve non-immun mekanizmaların etkileşimi ile ortaya çıkan kompleks bir olaydır. Nötrofiller patogenezde önemli yere sahiptir. ANCA inflamasyona ve bunun sonucunda organ hasarına neden olur. Patogenez aydınlatıldıkça tedavi seçenekleri de artacaktır.

Mikofenolat Mofetil

Dr. Mine Nokay
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, ANTALYA

Mikofenolik asit ilk olarak 1913 yılında keşfedilmiş ve Penicillium stoloniferum'dan izole edilmiştir. Antibiyotik, antiviral ve antiinflamatuar etkisi saptanmıştır. Antiinflamatuar etkisi ile ilk kez Psöriazis'te kullanılmıştır.

Mikofenolat mofetil(MMF), Mikofenolik asit 'in ester formu olup öncül maddesidir. Daha iyi biyoyararlanım ve gastrointestinal (Gİ) yan etki azlığı ile ön ilaç olarak 1995'te Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından ilk olarak renal transplant hastalarında kullanım onayı verilmiştir.

Aktif form olan Mikofenolik asit guanozin pürinlerin de nova sentezi için önemli bir enzim olan inozin monofosfat dehidrogenazı inhibe ederek lenfositlerin çoğalmasını , T ve B hücre fonksiyonlarını etkiler. Non-immün hücreler (örneğin;fibroblast) üzerine de etkisi mevcuttur. Etkili günlük dozu 1-3 gram/gün aralığında değişir. Romatolojide Sistemik Lupus Eritematozus (özellikle Lupus Nefriti), ANCA ilişkili vaskülit, Sistemik Skleroz, Miyozit, Behçet, romatizmal hastalık ilişkili İnterstisyel Akciğer hastalığında kullanılmaktadır.

MMF tedavisi gebelik, laktasyon ve aktif enfeksiyon durumunda kontrendikedir. Tedavi öncesi ve takipte hemogram ve biyokimyasal parametreler değerlendirilmelidir. En sık karşılaşılan yan etki Gİ sistem ile ilişkili ishal, bulantı, kusma ve karın ağrısıdır ve bu semptomlar doz bağımlı olup zamanla azalma eğilimindedir. Kemik iliği supresyonu önemli bir yan etkidir ve reversibl olup tedavi doz ayarı gerekebilir. MMF tedavisi verilen romatolojik hasta grubunda enfeksiyon insidansını inceleyen geniş bir çalışma yoktur. Herpes Zoster , Doku İnvaziv Sitomegalovirüs ve fırsatçı enfeksiyon insidansında artış ile karşılaşılmıştır. Progresif Multifokal Lökoensefalopati görülen bazı vaka raporları mevcuttur. Lenfoid malignite riskinde artış olabileceğine dikkat edilmelidir. MMF, romatolojik hastalıkların tedavisinde diğer alternatif ilaçlara göre daha güvenli bir alternatif olarak kullanılmaktadır.

HEPATİT B VE HEPATİT C İLİŞKİLİ ROMATOLOJİK BOZUKLUKLAR

Dr. Bengisu Ünlü

Dünyada yaklaşık 257 milyon kişi hepatit b virüsü ile enfektedir. 2015 yılında hepatit B virüs enfeksiyonu kaynaklı son dönem karaciğer hastalığı veya hepatoselüler kansere bağlı 887 bin kişi ölmüştür. Hepatit B ile enfekte kişilerin %20 sinde ekstrahepatik bulgular ortaya çıkmaktadır. Ekstrahepatik bulgular akut veya kronik hepatit B enfeksiyonu seyrinde gözlenebilmektedir. Hepatit B ilişkili romatolojik durumların patogenezinde oluşan antikor-antijen komplekslerinin sinovya ve damar duvarında birikmesi önemlidir.

Hepatit C enfeksiyonu global bir sağlık sorunu olup 150-170 milyon kişiyi etkilemektedir. Yılda yaklaşık olarak 350 bin kişinin ölümü ile sonuçlanmaktadır. Direk anti-viral tedavilerin bulunması ile beraber hepatit C ve hepatit C ilişkili ekstra-hepatik bulguların durumlarında belirgin düzelme gözlenmiştir. Hepatit C enfeksiyonunun dağılımına göre değişmekte olup hepatit C ilişkili romatolojik bulguların görülme sıklığı %38'e kadar çıkabilmektedir.

Hepatit C enfeksiyonu ilişkili romatolojik bozukluklarda virusun hem b lenfositleri hem de hepatositleri enfekte etmesi önemli rol oynamaktadır. B Lenfositlerin etkilenmesine bağlı poliklonal B hücre artışına bağlı klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.

Her iki enfeksiyon kliniği seyri sırasında gelişebilen önemli ekstrahepatik bulgulardan biri romatolojik bozukluklardır. Bu romatolojik durumlar; artrit-artralji gibi hafif tutulumlardan hayati tehdit edebilen ciddi organ tutulumlarına yol açabilen geniş bir klinik tabloyu kapsamaktadır. Hayati tehdit oluşturması nedeni ile bu hastalıklarla ilişkili romatolojik bozuklukların tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir.

PENTRAKSİNLERİN ROLÜ VE ÖNEMİ

Dr. Ülkü Uçar

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR/Romatoloji Kliniği

İmmün sistemin en önemli fonksiyonu konağa ait olanla olmayanı ayırt edip herhangi bir uyarana uygun yanıtı vererek enfeksiyon ve kanseri önlerken kendi dokularına zarar vermeden hemostaz sağlamaktır. Doğal immün sistem antimikrobiyal savunma, inflamasyon, adaptif immnün sistemin aktivasyonu ve regülasyonu ile doku hemostazının sağlanması sırasında gerçekleşen pek çok fizyolojik olayda rol alır. Hücresel kolu myeloid lenfoid orijinli hücreler ve ürettikleri sitokinler, humoral kolu ise kompleman proteinleri ve solübl patern tanıyıcı moleküllerden oluşur.

Doğal immün sistem tehlike sinyallerini tanırken mikrobiyal kaynaklı, *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) ve hasar görmüş ya da ölmekte olan konağa ait hücrelerde ekspere olan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) bazı özel yapıları tanır. Bu tehlike sinyallerinin, doğal immün sistem reseptörleri tarafından tanınarak uygun immün yanıtın oluşturulması hayati önem taşır. Patern tanıyıcı reseptöler (PRR) proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve nükleik asitler dahil oldukça geniş bir spektrumdaki ligandları tanıyabilirler. Hücresel olanlar doğal immün yanıt hücreleri dışında, endotelyal, epiteyal ve adaptif immün yanıt hücrelerinde de eksprese olurlar. Pek çok PRR antijen sunan hücreler tarafından eksprese olur ve antijene spesifik immün yanıtın başlatılmasında katkıda bulunur.

Solubl PRR'ler; çeşitli kompleman proteinleri, PRRlerin solübl formları (soluble çöpçü reseptörler ve hücre zarından dökülen C tipi lektinler), kollektinler, fikolinler ve pentraksinlerdir. Solubl PRR'ler ekstarselüler DAMP ve PAMP'larla hücre ilişkili PRR arasında bir çeşit köprü görevi görür. Solubl PRR'ler, fagositozu ya da hücre dışı öldürme mekanizmalarını aktive ederek mikropların kandan ve hücre dışı sıvılardan eliminasyonunu kolaylaştırır. Solubl PRR'ler hücre ilişkili PRRe benzer şekilde oldukça iyi korunmuş ve mikrobial ve konağa ait hasarlı hücrelere ait ligandları tanıma özelliğine sahiptir. Aglütinasyon, kompleman aktivasyonu, opsonizasyonda rol alırlar. Bu bağlamda sPRMler bazı kaynaklarda antikorların ataları olarak adlandırılırlar.

Pentraksinler evrinmsel olarak iyi korunmuş türü 450 milyon yıl öncesine dayanan ve yaşayan fosil olarak adlandırılan atnalı yengecinde bile farklı türlerine rastlana proteinlerdir. Elektron mikroskobik siklik pentamerik yapısından ötürü pentraksin olarak adlandırılmışlardır. Pentraxin ailesi amino asit dizilerinin uzunluğuna bağlı olarak, kısa ve uzun pentraksinler olmak üzere iki alt aileye ayrılır. Kısa pentraksinler, yaklaşık 20 amino asit kısa bir N-terminaliyle karakterizedir. Bu alt aile akut faz proteinleri C-reaktif protein (CRP) (PTX1) ve serum amiloid P compenent (SAP) PTX2'den oluşur. Uzun pentraksinler, uzun bir N-terminaliyle (178 amino asit) karakterize olup; pentraksin3 (PTX3), nöronal pentraksin 1 (NP1), NP2, nöronal pentraksin reseptörü (NPR) ve PTX4 bu aileyi oluşturur.

Tanımlanan ilk pentraksin, insan serumunda prototipik akut faz proteini olarak 1930'larda keşfedilen CRP'dir. CRP teikoik asidin bir bileşeni olan fosfokoline bağlanarak bakterileri tanır. CRP esas olarak bakterileri bağlamasına rağmen, parazitlere de bağlanır. Fosfokolin memeli hücreleri tarafından eksprese olur, apopitoz ve özellikle nekroz sonucunda

hücreler hasar gördüğünde ortaya çıkar. Ayrıca hücre hasarı veya ölümünden sonra açığa çıkan endojen ligandlara da bağlanabilir. Makrofajlar, CRP ile opsonize edilmiş bakterilerle karşılaştığında, hem PRR'ler hem de FcR'ler aynı anda uyarılır. IgG'ye benzer şekilde, CRP ile bakteriyel opsonizasyon, proinflamatuar sitokinler TNF, IL-1, IL-6 ve IL-23'ün üretimi ile sonuçlanır. CRP ağırlıklı olarak enfeksiyon veya travmayı takiben IL-6'ya yanıt olarak karaciğer tarafından üretilir. Pentraksin biyolojisindeki ilk gelişmelerden biri, CRP' nin klasik kompleman yolağını aktive ettiğinin gösterilmesidir. CRP, klinikte inflamasyon ve kardiyovasküler olayların hassas fakat spesifik olmayan bir belirteci olarak kullanılmasına rağmen, fizyolojik fonksiyonu hala tam olarak anlaşılamamıştır.

Pentraksin ailesinin diğer önemli üyesi SAP, CRP' den farklı olarak sürekli olarak üretilen bir proteindir. SAP amiloidozla olan birlikteliğine ithafen adlandırılmış SAP- CRP arasında %51 aa sekansı ortaktır. Seçilmiş patojenlere opsonin gibi bağlanarak fagositozu kolaylaştırır, Fc reseptörler aracılığı ile hücresel immün fonksiyonları aktive eder. Amiloid fibrillerin yapısal bileşenini oluşturur, (amiloidozda amiloid depozisyonunu göstermede kullanılır). Fibroziste SAP, amilodozda Anti-SAP tedavilerin terapötik potansiyeli araştırılmaktadır. PTX3 ise proto-tipik uzun pentraksindir, PTX3, IL-1 ve TNF-'ye yanıt olarak lökositler, dendritik hücreler, monositler tarafından sentezlenir ve lokal enflamasyonu yansıtmada faydalıdır.

Pentraxinler 90 yılı aşkın bir süredir araştırılmakla birlikte rolleri ancak son zamanlarda anlaşılmaya başlanmıştır. CRP üretimi inflamatuar olayları uyarırken SAP yapısal olarak ifade edilir. Her iki pentraksin de komplemanı aktive eder ve konak savunmasında rol oynar. Hem CRP hem de SAP ayrıca hasarlı hücrelere ve nükleer bileşenlere bağlanır ve bunların immünojenik olmayan bir şekilde ortadan kaldırılmasını sağlarlar. FcR çapraz bağlanması ile CRP makrofaj polarizasyonu ve inflamasyonun baskılanması, SAP fibrozisin önlenmesinde görev alır. Sonuç olarak pentraksinler, doku hasarına karşı inflamatuar yanıtın kontrol edilmesinde düzenleyici bir rol oynar.

MAKROFAJLAR

Dr. Ayça Sayı Yazgan

Makrofajlar, doğal bağışıklık sistemine aittir ve bizi patojenlere karşı korur. Ancak romatizmal hastalıklarda da rol oynadığı bilinmektedir. Birçok farklı uyaranlarla aktive olan makrofajlar iki farklı fenotipe polarize olmasına neden olur: M1 (klasik-proenflamatuar) ve M2 (alternatif-antienflamatuar). M1 makrofajları, mikroorganizmaları ve tümör hücrelerini öldüren yüksek seviyelerde pro-enflamatuar sitokinler, reaktif nitrojen ve oksijen ara ürünleri salar; M2 makrofajları ise apoptotik nötrofillerin fagositozu yoluyla enflamasyonun çözülmesinde, proinflamatuar sitokinlerin üretiminin azalmasında ve doku yeniden şekillenmesi, anjiyogenez ve yara onarımında önemli olan mediatörlerin sentezinin artmasında rol oynar. Makrofajların farklı romatizmal hastalıklardaki rolü, M1/M2 makrofaj fenotiplerine göre farklıdır. Romatizmal hastalıkların biri de sinovyada çeşitli kronik enflamatuar hücrelerin yoğun infiltrasyonu ile karakterize olan Romatoid artrit (RA)tir. RA sinovyasında bulunan bol miktarda aktive olmuş makrofajlar, RA'nın erken bir özelliğidir ve bu makrofajların sayısı etkili tedaviden sonra azaltılabilir. RA'da M1'in oranı, M2'ninkinden daha yüksektir. Şu anda, RA'da makrofajlara özgü klinik tedaviler bulunmamaktadır. Makrofajların heterojenliğinin mekanizmalarını ve fonksiyonel sonuçlarını anlamak, iltihaplanma gelişimindeki potansiyel rollerini doğrulamaya yardımcı olacaktır.

PAPA/PASH/PAPASH sendromu

Dr. Sercan Gücenmez

Otoinflamatuvar hastalıklar otoantikor ve antijen spesifik T hücreleri gibi otoimmunitenin tipik özelliklerinin olmadığı uyarılmamış sistemik inflamasyon ataklarıyla kendilerini gösterirler. Bu otoinflamatuar sendromlar, nötrofillerin birikmesiyle karakterize edilen ortak kutanöz tutulum özelliğine sahiptir. Enfeksiyon olmadan nötrofillerden oluşan infiltratlarla karakterize inflamatuar durumlar, nötrofilik dermatozlar olarak tanımlanır.

PAPA (Pyojenik Artrit, Pyoderma Gangrenosum ve Akne) Sendromu

İlk olarak 1997'de tanımlanmış. Özellikle dirsek, diz, ayak bilek eklemleri ve derinin aseptik inflamasyonu ile karakterize nadir görülen OD kalıtımlı bir sendromdur. Ağrılı, tekrarlayan, steril monoartiküler artrit genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar ve hastalığın ilk bulgusu olabilir. Artrit atakları travmatik olaylarla tetiklenebilir. Etkilenen eklemlerde erezyon ve destruksiyon görülebilir. Hastalık süresi arttıkça eklem semptomları azalırken, cilt semptomları daha belirgin hale gelir. Deri tutulumu değişkendir. Paterji sıktır ve püstül oluşumunu takiben ülserasyon, yaşamın erken dönemlerinde minimal travma ile indüklenebilir. Nodülokistik prezente olan akne ve piyoderma gangrenosum genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkar ve yetişkinlik döneminde de devam edebilir. Piyoderma gangrenosum, bacaklarda menekşe rengi, kabarık ve altı oyulmuş sınırları olan tek veye çoklu ağrılı ülserlerdsir. Akne, pilosebase birimleri etkileyen klinik olarak polimorfik inflamatuar bir hastalıktır ve açık komedon (siyah nokta), kapalı komedon (beyaz nokta), papül, püstül ve nodül gibi inflamatuar lezyonlardan oluşur.
Laboratuvarda; akut faz yanıtı yüksekliği ve lökositoz, periferik kan mononükleer hücrelerde IL-1b, TNF-a artışı, serum IL-18 seviyesi artışı görülür.
PAPA, prolin-serin-treonin fosfataz etkileşimli protein 1'i kodlayan PSTPIP1 genini etkileyen, kromozom 15q üzerindeki çeşitli mutasyonlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. PSTPIP1 deki mutasyonlar pirin gibi proinflamatuvar molekülleri fosforile etme işlevini etkileyebilir. PSTPIP1'in PTP-PEST ile etkileşimini ortadan kaldırarak, inflamasyonun aktivasyonuna ve IL-1b salınımına neden olduğu öne sürülen PSTPIP1'in hiperfosforilasyonuna yol açar.

PASH (Pyoderma Gangrenosum, Akne ve Süpüratif Hidradenit)

HS, genellikle puberteden sonra ortaya çıkan ve apokrin bezi taşıyan cildi etkileyen, kıl foliküllerinin kronik olarak tekrarlayan, zayıflatıcı bir inflamatuar hastalığıdır. Klinik olarak, genellikle süpürasyon ve hipertrofik skarla birlikte apseler ve sinüs yollarında son bulan, tekrarlayan, ağrılı, derine yerleşmiş nodüller ile karakterizedir. PASH'lı tek genetik değişikliğin PSTPIP1'in 5'UTR bölgesindeki CCTG mikrosatellit tekrarlarının sayısında artış olduğu bulundu. Nötrofilik inflamasyona sebep olur. IL1RN (113890284G >a p.a106t) ve MEFV gen (chr16:3293407t>C p.m694V; chr16:3293310A>G p.V726A) mutasyonları da tanımlanmıştır. PASH başlarda monogenik hastalık olarak düşünülmesine rağmen son yapılan çalışmalarda poligenik doğası olduğu da gösterilmiştir. Daha sonra yapılan 1 çalışmada NCSTN(nicastrin) geninde de saptanan bir mutasyonun PASH sendromun neden olduğu bildirilmiştir.

PAPASH (Pyojenik Artrit, Akne, Pyoderma Gangrenosum ve Süpüratif Hidradenit)

PSTPIP1 geninin 10. ve 11. ekzonlarını değerlendiren genetik çalışmaların p.E277D missense mutasyonundan kaynaklandığı düşünülüyor. Th17/TNFa axisi tarafından başlatılan nötrofil aktivasyonu sonucu da akne, psöiyazis, artrit, HS, PG olan 39 yaş bir kadın hasta bildirilmiştir. Bununda PAPASH sendromunun altında yatan bir başka patogenez olduğu düşünülmektedir.

PAPA'nın tedavisinde Çok nadir hastalıklar olması nedeniyle randomize klinik çalışma mevcut değildir.

PAPA sendromu tedavisinde, TNF-a ve IL-1 antagonistleri genellikle başarılıdır. Kortikosteroidler eklem tutulumunda başarılı, fakat akne'yi alevlendirebilirler. IL-17 antagonistleri etkili olabilir. methotrexate, siklosporin ile remisyonda izlenen vakalar mevcuttur.

PASH sendromu tedavisinde, azatiopurin, siklosporin ve mikofenolat mofetil tedavisine eklenen steroid tedavisi ile remisyon sağlanabilmektedir. Dapson, sistemik steroidle kombine kullanılabilir. Antibiyotik tedavisi uygun hastalarda seçenek olabilir. İnfliksimab , dalimumab, IL-1 anatagonistleri de tedavide kullanılabilir.

PAPASH tedavisinde methotrexate, TNF-a antagonistleri, IL-1, IL-17 antagonistleri kullanılabilir.

Anti-İnflamatuvar Sitokinler

Dr. Gökhan Sargın
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Aydın

Sitokinler; hormonlara benzer yapıları olan düşük moleküler ağırlıklı peptid veya glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. Hücreler arasında sinyal taşıyan solubl mediatörler olarak tanımlanmaktadırlar. Hormonlardan farklı olarak özel bir bezde değil, bazı doku ve hücrelerden üretilmektedir. Üretilen bu sitokinler etkilerini otokrin, parakrin veya endokrin yolla göstermektedir. Sitokinler adı altında; interlökinler, hematopoiteik faktörler, interferonlar, kemokinler ve TNF super-ailesi yer almaktadır. Çok geniş bir grup olan bu sitokinlerin birçok ortak özelliği ve fonksiyonları bulunmaktadır. Bir sitokin değişik tip hücreler üzerine etki gösterebilir. Buna pleotropism adı verilmektedir. Farklı sitokinler belli hedef hücreleri üzerinde benzer etkiler gösterebilir. İki sitokin birbirlerinin etkisini sinerjistik olarak arttırabilir. Ya da iki sitokin birbirlerinin etkisini antagonistik olarak ortadan kaldırabilir. Bu durumu sitokinin kendisi yapabileceği gibi sitokin resptör antagonistleri aracılığıyla yapabilirler. Bu sitokinlerden pro-inflamnatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinler arasında sürekli değişken ve dinamik bir denge bulunmaktadır. Genetik yada çevresel faktörler ile bu dengenin bozulması ile otoimmün hastalıklar dahil birçok sorunlar meydana gelmektedir. Anti-inflanmatuvar sitokin olan IL-1RA: monosit/makrofaj dendritik hücrelerden; IL-4: Th2 lenfosit, mast hücreleri, B hücreleri, stromal hücrelerinden; IL-10: monosit/makrofaj, T hücreleri (Th2), B hücrelerinden; IL-11: stromal hücreler, fibroblastlardan; IL-13: T hücrelerinden (Th2) ve TGF-β ise yapısal olarak birçok hücre hattında ifade edilmektedir.
IL-1RA geni; 2. kromozomunun uzun kolunda olup IL-1a ve IL-1b genine oldukça yakındır. IL-1RA 152 amino asitten oluşan bir protein olup üç boyutlu yapısı IL-1a ve IL-1b'ye benzemektedir. IL-1b ile yaklaşık %26 ve IL-1a ile de %19 oranında aminoasit benzerliği bulunmaktadır. IL-1RA; IL-1a ve IL-1b'nin etkisini IL-1 reseptör seviyesinde kompepetif inhibisyon ile bloke etmektedir. IL-RA; IL-1 reseptörüne diğer IL-1'ler gibi bağlanırken Interleukin-1 receptor accessory proteine daha zayıf bağlanmaktadır. IL-1 sinyal yolağının oluşması için; molekülün hem IL-1R1 hem de IL-1 reseptör ilişkili protein ile etkileşime girerek heterodimer oluşturması gerekmektedir. Diğer kombinasyonlarda herhangi bir sinyal oluşmamaktadır. IL-1RA de sadece IL1R bağlanması neden ile herhangi bir aktivasyon meydana gelmemektedir. IL-1RA, monositler ve makrofajlardan üretilmekte, IL-1a ve IL-1b'den >100 kat fazla olarak sistemik dolaşıma salınmakta ve anti-inflamatuar sitokinlerden IL-4, IL-13 ve IL-10 ise IL-1RA sentezini uyarmaktadır. IL-4; Th hücre farklılaşmasını Th2 yönüne doğru polarize eden ve sonrasında da IL-4 üretimi ile otokrin olarak kendini etkileyen bir sitokindir. Th2 yanıtlarını düzenleyen IL-4 aynı zamanda B hücrelerinin IgE salgılayan hücrelere dönüşmesi, mast hücreleri, eozinofil ve bazofillerin aktivasyonuna aracılık etmektedir. Üretilen IL-4, dentritik hücre/makrofajdan üretilen IL-12 üretimini down-regüle ederek Th1-tipi hücre yanıtı oluşmasını engellemektedir. IL-4, aynı zamanda IL-1RA, IL-10 ve TGF-B gibi anti-inflamatuvar sitokin salınımını arttırarak anti-inflamatuvar etki yaratmaktadır. Çeşitli hücrelerden salınan IL-10; allerjik reaksiyon, otoimmunite ve enfeksiyon ilişkili immunopatolojinin blokajında görev almaktadır. IL-10; hem IL-2 hem de IFN-γ dahil Th1 sitokinlerin ve ayrıca da monosit/makrofajlardan proinflamatuar sitokin sentezinin güçlü bir deaktivatörüdür. Birbirine sıkıca paketlenmiş olan iki yapısal amino asit serilerinden oluşan IL-10, reseptörüne bağlandıktan sonra JAK/STAT yolağı aracılığıyla NF-kB translokasyonunu inhibe ederek proinflamatuvar etki sağlamaktadır. IL-11; ilk olarak

trombopoezin uyarılmasında özel aktiviteye sahip hematopoietik bir büyüme faktörü olarak tanımlanmıştır. IL-11'in monosit ve makrofajlardan TNF, IL-1 ve IL-6 gibiproinflamatuvar sitokin sentezini zayıflattığı gösterilmiştir. IL-11'in ayrıca Th1 tipi hücreler tarafından üretilen IFN-γ ve IL-2'nin sentezini inhibe etmektedir. Makrofaj/dentritik hücre ve B hücrele fonksiyonlarının güçlü in vitro modülatörü olan IL-13; aktif T lenfositler ve mast hücreleri tarafından üretilmektedir. IL-4 ve IL-13, %20-25 oranında benzer amino asit dizisinden oluşmakta; ortak IL-4 tip 2 reseptörünü paylaşmakta ve benzer anti-inflamatuar özellikleri bulunmaktadır. TGF-β; inaktif bir prekürsör olarak sentezlenmekte ve daha sonrasında clevage ile birbirine disülfid bağları ile bağlı 2 aktif homodimer haline gelmektedir. Diğer birçok sitokin gibi TGF-β da hem anti-inflamatuvar etki hem de pro-inflamatuvar etki göstermektedir. Ancak genel olarak diğer sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin etkisini antagonize eden biyolojik bir anahtar görevi görmektedir. TGF-β; B hücreleri, T hücreleri, NK hücreleri ve monosit/makrofajların çoğalma ve farklılaşmasını baskılar. TGF-β; pek çok hücre tipi üzerine negatif etki yaparken fibroblastları uyararak mobilize eder, yara iyileşmesini düzenler ve yeni damar oluşumu yani anjiogenezi sağlar. Tümor progresyonu sırasında belli döneme kadar apoptozis ve büyüme inhibisyonu sağlayan TGF-β, belli bir eşik sınırdan sonra anjiogenez ve immunsupresyon nedeni ile tümor büyümesine yol açabilmektedir.

Kaynaklar

1. Cavaillon JM. Pro- versus anti-inflammatory cytokines: myth or reality. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2001 Jun;47(4):695-702.
2. Opal SM, DePalo VA. Anti-inflammatory cytokines. Chest. 2000 Apr;117(4):1162-72.
3. Standiford TJ. Anti-inflammatory cytokines and cytokine antagonists. Curr Pharm Des. 2000 Apr;6(6):633-49.

Doğal İmmün Sistemin Bileşenleri

Dr. L. Arzu Aral
İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İmmünoloji Anabilim Dalı

Bağışıklık sisteminin iki kolundan birini oluşturan doğal immün sistem, hem konak bağışıklığını başlatarak yanıtın sürdürülmesini sağlamak hem de kendi antijenlerimize zarar vermeyi engelleyen öz toleransı oluşturmak için gereklidir. Doğuştan var olan ve yabancı antijenleri tanıyabilmek için "öğrenmeye" ihtiyacı olmayan bu sistem edinsel bağışıklığı da uyararak sağlıklı koşullarda yeterli bir bağışıklık yanıtının oluşmasını ve tehlikenin elimine edilmesinin ardından yanıtın sönerek homeostatik koşullara geri dönülmesini sağlar. Patojenleri ortadan kaldırmak için çeşitli mekanizmaları kullanan doğal bağışıklık sisteminin bileşenleri dört sınıfta toplanabilir. Bunlardan ilki olan epitel bariyer patojenlerle ilk defa karşılaştığımız mukozal yüzeylerde yani gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve deride bulunur. Doğal bağışıklığın hücreleri arasında makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler ile innate lenfoid hücreler yer almaktadır. Patojen ve hasar örgülerini tanıyan reseptörler de yanıt gelişiminde rol oynar. Ek olarak kompleman gibi plazma proteinleri ve sitokinler de doğal bağışıklığın vazgeçilmez bileşenleri arasındadır. Bu bileşenlerin uyumlu şekilde bir arada çalışması ile oluşan doğal bağışıklık yanıtı savunmanın ilk hattı olmanın ötesinde edinsel kolla karmaşık bir etkileşime sahiptir ve aynı zamanda konağın hayatta kalması açısından da büyük bir önem taşımaktadır. Tüm bunlara ek olarak öze hoşgörünün ortadan kalkması ile oluşan pek çok hastalık da doğal bağışıklıkta meydana gelen düzensizlikler sonrasında oluşmaktadır. Doğal bağışıklık ile ilişkili bozukluklar doğuştan var olabildiği gibi sonradan da kazanılabilir ve erişkin yaşa kadar klinik bir bulgu vermeyebilir. Doğal bağışıklık sistemi bileşenlerini hedef alan moleküler tedavi yöntemleri özellikle otoimmün hastalıkların tedavisinde klinik seyri değiştirme potansiyellerinin yüksek olması nedeniyle giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Kolşisin Tedavisi; Etki Mekanizması, Hangi Hastalıklarda?

Dr. Cem ÖZİŞLER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği

Kolşisin *Colchicum autumnale* (güz çiğdemi) bitkisinden elde edilen bir alkaloiddir. Kolşisin binlerce yıldır çeşitli hastalıkları tedavi etmek için kullanılmıştır. Bilinen ilk tanımı, MÖ 1550'de eski Mısır'ın Ebers papirüsünde yer alır. Burada eklem ağrısı ve şişliği için bir tedavi aracı olarak tanımlanmıştır. Kolşisin o dönemlerden beri bilinen ve kullanımı modern çağa kadar ulaşan birkaç ilaçtan birisidir. FMF ve gut artriti gibi yaygın olarak bilinen kullanımlarına ek olarak, kolşisin, geniş anti-inflamatuvar etkisi nedeniyle çok çeşitli başka patolojilerde de potansiyel faydalara sahiptir.

1. **Kolşisinin Farmakolojik Özellikleri**

Kolşisin oral uygulamadan sonra %24-88 arasında değişen iyi bir biyoyararlanıma sahiptir, jejenum ve ileumdan emilir. Dolaşımda yaklaşık %40'ı albümine bağlanır. Pik seviyelerine 2 saatte ulaşır ve plazmadaki yarı ömrü 4.4 saattir. Terminal yarı ömrü ise 20-40 saat gibi uzun bir süredir. Maksimum anti-inflamatuvar etkiler intra-lökosit birikimine bağlı olarak 24-48 saat içinde gelişir. Lökositlerde plazmadakinden çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Alımdan sonra birkaç gün burada kalır. Kolşisin tercihen 3 proteini bağlar: Tubulin, sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ve P-glikoprotein. Kolşisinin tubulinden ayrışma yarı ömrü 20-40 saattir ve bu durum kolşisinin uzun klinik yarı ömrünü tanımlar. CYP3A4 ve P-glikoprotein kolşisin metabolizmasından büyük ölçüde sorumludur. CYP3A4 hepatositlerde ve enterositlerde bulunur, kolşisini 2- ve 3- demetilkolşisine metabolize eder. P-glikoprotein enterositlerde, hepatositlerde, renal hücrelerde ve kan-beyin bariyerinde bulunan bir ATPaz akış pompasıdır. GIS'ten absorbsiyonu sınırlamak için kolşisini çıkarır. Renal atılımla birlikte bu sistemler genel kolşisin serum seviyelerini belirler. Bireyler CYP3A4 ve P-glikoprotein düzeylerinde farklılık gösterir. Bazı hastalarda kolşisine yeterli yanıtın olmaması bu proteinlerden birinin veya her ikisinin aşırı ekspresyonu ile ilgili olabilir. Kolşisin temel olarak hepatobilier sistemden atılır, klirensinin %10-20'lik kısmından böbrekler sorumludur.

2. **Kolşisin Etki Mekanizması**

2a. Tubilin Fonksiyonun Bozulması ve Anti-mitotik Etki

En çok incelenmiş olan etki mekanizmasıdır. Hücre iskeletinin temel bileşenleri olan mikrotübüller, αβ-tübülin heterodimerlerinden oluşur. Mikrotübüller, hücre şeklinin korunması, hücre içi trafik, sitokin ve kemokin salgılanması, hücre göçü, iyon kanallarının ve hücre bölünmesinin düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlemlerde yer alır. Kolşisin, metafazdaki mitotik hücreleri bloke eden klasik bir anti-mitotik ilaçtır. Zayıf geri dönüşümlü bir şekilde tübülin-kolşisin kompleksleri oluşturmak için çözünür tübüline bağlanır. Daha sonra mikrotübül polimerinin uzamasını önlemek için mikrotübüllerin uçlarına bağlanır. Düşük konsantrasyonlarda kolşisin mikrotübül büyümesini durdurur ve daha yüksek konsantrasyonlarda kolşisin mikrotübül depolimerizasyonunu destekler. Böylece, kolşisin hücre göçünü; sitokin, kemokin ve pirojen salınımı ve hücre içi trafiği inhibe eder. Yüksek dozda normal dokularda ciddi toksisiteye neden olur ve bu da kanser tedavilerinde kullanımını sınırlar.

2b. Nötrofil kemotaksinin inhibisyonu

Muhtemelen bir ilaç taşıyıcı gen olan ABCB1'in (ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1) düşük ifadesiyle ilişkili olarak, tercihen nötrofillerde yoğunlaşır. Bu genin mutasyonu kolşisin direncine yol açar. In vitro, 0.1 nM kadar düşük konsantrasyonlardaki kolşisin, nötrofil kemotaksisini ve monosodyum ürat kristallerinin (MSU) fagositozundan sonra nötrofil

lizozomlarından bir glikopeptid kristal türevli kemotaktik faktörün (CCF) salınmasını inhibe eder. Son zamanlarda, kolşisinin, makrofajlar, monositler, nötrofiller, miyeloid ve plazmasitoid dendritik hücreler tarafından eksprese edilen miyeloid inhibitör C-tipi lektin benzeri reseptörün (MICL) düzenlenmesi yoluyla enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir.

2c. Nötrofil adezyonu, mobilizasyonu ve göçü

Mikrotübül depolimerizasyonu yoluyla kolşisin, nötrofil adezyonuna ve inflame dokuya alınmasına müdahale eder. Nanokonsantrasyonlarda veya profilaksi olarak kullanılan tipik dozlarda kolşisin, E-selektinin endotel hücre yüzeyleri üzerindeki dağılımını değiştirir ve nötrofiller için adezyon kabiliyetini ortadan kaldırır. Daha yüksek mikro konsantrasyonlarda kolşisin, nötrofil adezyon moleküllerinin (L-selektin) dökülmesini indükler ve daha fazla nötrofil alımını önler. Kolşisinin, tirozin fosforilasyonunun seçici inhibisyonu ile kristal kaynaklı nötrofil aktivasyonunda nötrofil adezyonunu ve hareketliliğini inhibe ettiği gösterilmiştir. Kolşisininin, inflamasyon sırasında nötrofil ekstravazasyonu için çok önemli olan, sınırlı alanlarda insan nötrofillerinin deforme olabilirliğini ve hareketliliğini engellediğini tespit edilmiştir.

2d. Nötrofilden süperoksit üretiminin inhibisyonu

Kolşisin, in vitro olarak nötrofiller tarafından MSU'nun neden olduğu süperoksit üretimini seçici olarak baskılar; bu etkiye mikrotübüllerin inhibisyonu aracılık eder. Son zamanlarda kolşisinin, nötrofil infiltrasyonunu inhibe etmek için gerekenden 100 kat daha düşük dozlarda in vivo fare peritoneal makrofajları tarafından MSU'nun neden olduğu süperoksit üretimini inhibe ettiğini gösterdi. Bu, süperoksit anyon üretiminin, kolşisin tarafından baskılanmaya, hücre göçünde yer alan mikrotübül oluşumundan daha duyarlı olduğunu düşündürür. Kolşisinin nötrofillere kalsiyum (Ca2+) akışını azaltarak oksidatif stresi azalttığı da gösterilmiştir.

2e. NLRP3 inflammasome ve doğal immün yanıtın inhibisyonu

NLRP3 (NOD-like receptor, pyrin domain containing 3), aktivasyondan sonra kaspaz 1'e bağlı bölünmeye ve ardından olgun proinflamatuar sitokinler IL-1β ve IL-18'in salınmasına neden olan hücre içi enflamasyon multiprotein kompleksini oluşturan hücre içi doğal bir reseptördür. Yüksek konsantrasyonlarda (5μM), kolşisin, kaspaz-1 aktivasyonu ve ardından IL-1β ve IL-18 işleme ve salımından sorumlu olan MSU kaynaklı NLRP3 enflamasomlarını baskılar. Kolşisinin NLRP3 enflamatuar aktivasyonunu inhibe ettiği mekanizma hala tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen, mitokondrinin endoplazmik retikuluma mikrotübül-bağımlı taşınmasının bozulmasıyla ilgili olabilir.

In vitro çalışmalar, enflamazomu baskılamanın yalnızca klinik olarak supraterapötik kolşisin seviyeleri ile gerçekleştiğini göstermektedir. Bununla birlikte, lökositler kolşisin biriktirdiğinden ve hücre içi nötrofil kolşisin konsantrasyonlarının plazma konsantrasyonlarından çok daha yüksek olduğu gösterildiğinden, klinik olarak kullanılan kolşisin dozları yine de enflamazomu baskılamak için yeterli olabilir. NLRP3 enflamazom aktivasyonunu inhibe etmek için, makrofajlarda yeterince yüksek bir hücre içi konsantrasyona ulaşmak amacıyla sürekli düşük profilaktik bir kolşisin dozu kullanılmalıdır. Kolşisin, subklinik enflamasyonu kısmen azaltarak (ortadan kaldırmadan) tam gelişmiş NLRP3 enflamazom aktivasyonunun başlama eşiğini yükseltebilir. Kolşisin ile profilaktik tedavi ayrıca nükleer faktör kB (NF-kB) veya kaspaz-1'i hedefleyerek hücre içi sinyal yollarını bloke ederek doğuştan gelen enflamatuar yanıtı da düzenler.

2f. Anti-fibrotik ve kardiyovasküler koruyucu etkiler

Kolşisin, anti-fibrotik etkilere sahiptir. B-hücreli lenfoma 2 (Bcl-2) ekspresyonunu ve kaspaz-3'ün baskılanmasını uyararak tubulointerstisyel fibrozu inhibe ettiği gösterilmiştir. Hipertansif kronik böbrek hastalığı olan bir sıçan modelinde kolşisin, RhoA sinyalinin inhibisyonu ve enflamatuar hücrelerin infiltrasyonu yoluyla renal fibrozu inhibe etmiştir.

Hepatik stellat hücrelerin aktivasyonunu inhibe ederek ve indüklenmiş stellat hücre apoptozu ile karaciğer fibrozunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Kapsülleyici bir peritoneal skleroz modelinde kolşisin, TGF-β1 aktivitesini inhibe etmiştir. İnsan akciğer fibroblastlarının kullanıldığı bir in vitro çalışmada, miyofibroblast farklılaşmasını da inhibe ettiği gösterilmiştir. Kolşisin ile tedavi edilen FMF hastalarının endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler risk açısından daha düşük β-tromboglobulin ve ortalama trombosit hacmi gibi belirteçlere sahip olduğu gözlenmiş. Kolşisinin, köpeklerde bir anjiyoplasti modelinde, intimal hiperplazi ve lökosit VEGF ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bir sıçan pulmoner arteriyel hipertansiyon modelinde, kolşisinin düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, hücre apoptozunu arttırdığı ve inflamasyonun protein ekspresyonunu azalttığı (TNF-a ve NF-κB) tespit edilmiştir. Kolşisinin, sıçanlarda endotel fonksiyonu, azalmış CRP ve lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 ile artmış NO üretimi açısından atorvastatin ile sinerjistik koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

3. Kolşisin Yan Etkileri

Kolşisinin en önemli yan etkileri GIS ile ilişkilidir. %5-10 hastada bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal görülebilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde de yükseklik görülebilen diğer bir yan etkidir. Bu etkiler genellikle hafif, geçici ve doz azaltıldığında geri dönüşlüdür.

Daha nadir görülen yan etkiler; Kolşisinin terapötik dozlarında, miyelosupresyon, lökopeni, granülositopeni, trombositopeni, pansitopeni ve aplastik anemi dahil olmak üzere kan diskrazileri bildirilmiştir. Rabdomiyoliz, nöropati ve alopesi de bildirilen yan etkilerdendir.

4. Kolşisin İntoksikasyonu

Kolşisin dar bir teropotik indekse sahiptir. 0,5-0,8 mg/kg'lık kolşisin dozları oldukça toksiktir. 0,8 mg/kg'ın üzerindeki dozlar neredeyse %100 mortaldir. Akut doz aşımında genellikle 24 saat içinde gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi) Yedi gün içinde yaygın organ sistemi disfonksiyonu (böbrek yetmezliği, dolaşım kollapsı, kemik iliği yetmezliği, kas zayıflığı, rabdomiyoliz ve solunum yetmezliği) Son olarak semptomların düzelmesi veya organ fonksiyon bozukluğunun kötüleşmesi ve ölüm. Akut kolşisin doz aşımının tedavisi destekleyicidir ve yoğun bakım şartlarında yürütülmelidir. Ekstrakorporeal eliminasyon yöntemlerinin tedavi sürecine etkisi yoktur.

Kronik kolşisin doz aşımı ise, kolşisinin azalmış böbrek fonksiyonu veya etkileşen ilaçlar ile birlikte alındığı durumlarda doz ayarı yapılmazsa ortaya çıkabilir. Kolşisin nöromiyopatisi ve sitopeniler, kronik tip aşırı doz alımının klasik özellikleridir. Birkaç vaka raporu ve bir retrospektif inceleme tipik olarak CYP3A4 ile etkileşime giren bir statin ve kolşisin kombinasyonunun bazen akut miyopati riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Bu durumda nedenin belirlenip tedavinin ve kolşisin dozunun ayarlanması önerilir. Geri dönüşü olmayan bolus doz aşımı riskini azaltmak için FDA intravenöz kolşisin onayını geri çekmiştir.

5. Kolşisinin Maternal ve Paternal Kullanım Özellikleri

Kolşisinin konsepsiyon, gebelik veya emzirme dönemlerinde kesilmesine gerek yoktur. Güncel kanıtlar kolşisin kullanan gebelerde amniyosenteze gerek olmadığını göstermektedir. Erkeklerde konsepsiyon öncesi kolşisin kesilmesine gerek yoktur. Nadiren kolşisine bağlanan azospermi veya oligospermi durumlarında doz azaltılması veya gerekirse kesilmesi önerilmektedir.

6. Kolşisin Tedavisi: Hangi Hastalıklarda?

Kolşisin romatolojik hastalıklardan, ailevi Akdeniz ateşi, Behçet hastalığı ve gut artriti tedavi kılavuzlarında önerilmektedir.

Romatolojik hastalıklar dışında kolşisinin, kardiyolojik (perikardit, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon gibi), dermatolojik (psöriazis, hidradentis süpürativa, pyoderma gangrenosum, eritema nodozum, eritema induratum, kutanöz amiloidoz ve sarkoidoz, stomatitler, pemfigus, pemfigoid, dermatitis herpetiformis gibi), nörolojik (koroner arter

hastalığı olanlarda inmenin önlenmesi) hastalıkların tedavilerinde çalışmaları mevcuttur. Ayrıca hepatik fibroz/siroz, nefrolojik kullanımları ile deneysel ve gözlemsel çalışmalar da vardır. COVID de kullanımı ile ilgili veriler karmaşık olmakla birlikte bir meta-analizde mortalite oranları, noninvaziv ventilasyon/mekanik ventilasyon gereksinimi ve hastanede kalış süresi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır. PFAPA sendromunda atak sıklığı ve şiddetini azalttığı tespit edilmiştir. Kolşisin kullanan ve kullanmayan gut tanılı erkek hastaların 12 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada prostat ve kolorektal kanser sıklığı kullanan grupta daha az tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR:

1. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, et al. Update on colchicine, 2017. Rheumatology (Oxford). 2018 Jan 1;57(suppl_1):i4-i11. doi: 10.1093/rheumatology/kex453.
2. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. Semin Arthritis Rheum. 2009 Jun;38(6):411-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.08.006. Epub 2008 Oct 29.
3. Sardana K, Sinha S, Sachdeva S. Colchicine in Dermatology: Rediscovering an Old Drug with Novel Uses. Indian Dermatol Online J. 2020 Sep 19;11(5):693-700. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_475_20.
4. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine--Update on mechanisms of action and therapeutic uses. Semin Arthritis Rheum. 2015 Dec;45(3):341-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.013. Epub 2015 Jun 26.
5. Silvis MJM, Fiolet ATL, Opstal TSJ, et al. Colchicine reduces extracellular vesicle NLRP3 inflammasome protein levels in chronic coronary disease: A LoDoCo2 biomarker substudy. Atherosclerosis. 2021 Oct;334:93-100. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.005.
6. Bouabdallaoui N, Tardif JC. Colchicine in the Management of Acute and Chronic Coronary Artery Disease. Curr Cardiol Rep. 2021 Jul 16;23(9):120. doi: 10.1007/s11886-021-01560-w.
7. Schattner A. Colchicine - new horizons for an ancient drug. Review based on the highest hierarchy of evidence. Eur J Intern Med. 2022 Feb;96:34-41. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.002.
8. Ozen S, Demirkaya E, Erer B, et al. EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. Ann Rheum Dis. 2016 Apr;75(4):644-51. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208690.
9. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
10. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. Ann Rheum Dis. 2018 Jun;77(6):808-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213225.
11. Andreis A, Imazio M, Casula M, et al. Colchicine efficacy and safety for the treatment of cardiovascular diseases. Intern Emerg Med. 2021 Sep;16(6):1691-1700. doi: 10.1007/s11739-021-02654-7.
12. Katsanos AH, Palaiodimou L, Price C, et al. An Updated Meta-Analysis of RCTs of Colchicine for Stroke Prevention in Patients with Coronary Artery Disease. J Clin Med. 2021 Jul 14;10(14):3110. doi: 10.3390/jcm10143110.
13. Dastoli S, Nisticò SP, Morrone P, et al. Colchicine in Managing Skin Conditions: A Systematic Review. Pharmaceutics. 2022 Jan 27;14(2):294. doi: 10.3390/pharmaceutics14020294.

14. Lan SH, Hsu CK, Lai CC, et al. Effect of colchicine on the outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Med. 2022 Dec;54(1):1956-1965. doi: 10.1080/07853890.2022.2096919.
15. Quintana-Ortega C, Seoane-Reula E, Fernández L, et al. Colchicine treatment in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A multicenter study in Spain. Eur J Rheumatol. 2020 Sep 18;8(2):73–8. doi: 10.5152/eurjrheum.2020.20102.
16. Kuo MC, Chang SJ, Hsieh MC. Colchicine Significantly Reduces Incident Cancer in Gout Male Patients: A 12-Year Cohort Study. Medicine (Baltimore). 2015 Dec;94(50):e1570. doi: 10.1097/MD.0000000000001570.
17. Rambaldi A, Gluud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;2005(2):CD002148. doi: 10.1002/14651858.CD002148.pub2.

QUANTIFERON GOLD TESTİ

Dr. Esvet Mutlu

Latent *M. tuberculosis* enfeksiyonuna sahip hastaların çoğunda hastalık aktif hale dönüşmemektedir (1). Bu bireylerde immün sistem basilin çoğalmasına engel olarak enfeksiyonu kontrol altında tutmaktadır. Çeşitli immünolojik çalışmalarla TNF-α'nın granülom oluşumunda dolayısıyla basilin kontrol altında tutulmasında etkili olduğu gösterilmiştir. TNF-α inhibitörlerinin granülomun bütünlüğünün bozulmasına ve etkenin yayılmasına neden olduğu bilinmektedir. Bu ajanın romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit ve juvenil idyopatik artrit (JIA) gibi romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanımı ile hastalarda enfeksiyonun aktif hale geçme riski artmaktadır (2,3.4.5). Bu nedenle, anti-TNF tedavisi alan hastaların latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) açısından taranmaları önemlidir.

LTBE taramasında en iyi yöntemin ne olduğu konusunda henüz tam bir uzlaşmaya varılmış değildir (1). Basit ve etkin bir yöntem olarak bilinen ve uzun yıllardır kullanılan tüberkülin deri testi (TST), BCG aşısı ve tüberküloz dışı mikobakteriyel etkenler nedeniyle çapraz reaksiyon görülmesi, booster etkisi ve değerlendirmede farklılıklar oluşabilmesi gibi dezavantajlara sahiptir (6,7). Bu nedenle bu teste alternatif olarak interferon gama salınım testleri (IGRA) geliştirilmiştir (8,9).

IGRA testleri, periferik kan lenfositlerinin Erken Sekretuar Antijenik Hedef–6 (ESAT-6), Kültür Filtrat Protein–10 (CFP-10) ve bazen ek olarak TB7.7 antijenleri ile uyarılması sonucu Th hücreleri tarafından üretilen interferon gama (IFN-γ) adlı sitokinin ELISA (enzyme linked immunoassay) yöntemi ile veya IFN-γ üreten hücrelerin ELISPOT (enzyme linked immunoassay) yöntemi ile saptanması esasına dayalıdır. Bu antijenler *M. tuberculosis*'te bulunurken, BCG aşısında ve çoğu tüberküloz dışı mikobakterilerde bulunmaz. Tüberküloz dışı mikobakterilerden sadece *M. kansasii, M. szulgai* ve *M. marinum,* yukarıda belirtilen antijenik yapılara sahiptirler. Bu nedenle IGRA testlerinin özgüllüğü yüksektir. Daha önceden *M. tuberculosis* etkeni ile duyarlı hale gelmiş bireylerin T hücreleri bu etkenin antijenleri ile tekrar karşılaştıklarında yüksek düzeyde IFN-γ salgılarlar. IFN-γ salınım testleri, aktif enfeksiyon ile LTBE ayrımına olanak sağlamamaktadırlar. Bu nedenle, daha çok aktif hastalığa dönüşme açısından yüksek riske sahip ve koruyucu tedaviden yararlanacak LTBE gruplarında önerilmektedir. IGRA testleri latent enfeksiyonun aktif hastalığa dönüşme riskini belirleme konusunda yardımcı olmadıkları gibi, geçirilen enfeksiyonun yakın zamanda mı veya çok önce mi geçirildiğine ilişkin bilgi de vermemektedir. Enfeksiyonun aktif hastalığa ilerlemesi genellikle *M. tuberculosis* etkenine maruz kalınmasını takiben ilk iki yıl içerisinde gözlenmektedir (10). Tüm IGRA testlerinde örnek alım aşaması önemlidir. Çünkü IFN-γ salgılayabilecek canlı T hücrelerine ihtiyaç vardır. Bununla birlikte örnek alım aşamasında steril koşulların gerçekleştirilmesine de dikkat edilmelidir.

QuantiFERON GOLD in tube testi (QFT-GIT) 2007 yılında ortaya çıkmıştır (2013 Hee-Won-Moon). Bu test temelde CFP-10, ESAT-6 ve TB 7.7 antijenlerinin kullanıldığı bir ELISA testidir. Özgüllüğü TDT'ye göre oldukça yüksektir. Hasta örnekleri test tüpü, negatif kontrol ve pozitif kontrol olarak 3 tüpe alınmaktadır. Test tüpünde *M. tuberculosis*'e özgül 3 antijen yer alırken, pozitif kontrol tüpünde poliklonal aktivasyonu sağlayan bir mitojen bulunur, negatif kontrol tüpünde ise hiçbir uyaran yoktur. Kan örneklerinin bu tüplerde 16-24 saatlik inkübasyonu sonrası plazmadaki IFN-γ miktarı ELISA yöntemi ile ölçülmektedir (11,12).

QFT-GIT'in üretiminin ardından QuantiFERON-TB Plus (QFT-Plus) adında daha yeni bir şekli geliştirilmiştir. QFT-Plus, QFT-GIT'ten farklı olarak TB7.7 antijenini içermemekte, aynı zamanda CD4+ T hücrelerinin yanısıra CD8+ T hücrelerini de uyaran antijenler içermektedir.

Çalışma sırasında negatif kontrol, pozitif kontrol ve 2 test tüpünden oluşan 4 farklı tüp kullanılmaktadır. Negatif ve pozitif kontrol ile birinci test tüpü QFT-GIT ile aynı iken, ikinci test tüpü ek olarak CD8+ T hücre yanıtını, dolayısıyla daha yakın zamandaki bir enfeksiyonu saptayabilmesi amacıyla tasarlanmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalarda QFT-Plus testinin özgüllük açısından QFT-GIT ile benzerlik gösterdiği ancak *M. tuberculosis* enfeksiyonlarını saptamada daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (12-14).

IGRA test sonucunun pozitif olması durumunda aktif enfeksiyon ve LTBE ayırt edilemeyeceğinden aktif tüberküloz enfeksiyonu ileri testler ve değerlendirmeler ile dışlanmalıdır. Benzer şekilde negatif IGRA test sonucu ile aktif tüberküloz enfeksiyonu dışlanamaz. QFT testinin belki de en büyük dezavantajı testin sonunda "belirsiz değer" elde edilmesidir. "Belirsiz değer"; negatif kontrol tüpünden elde edilen değerin (arkaplan IFN-γ değerinin) çok yüksek olması veya mitojen (pozitif kontrol) tüpünden elde edilen değerin düşük olması sonucu gözlenir. "Belirsiz değer" yanlış pozitif veya yanlış negatif değildir, testin değerlendirilemediği anlamına gelmektedir. Bir testin sonucunun "belirsiz değer" olması durumunda çoğu zaman yeni örnekle tekrarı önerilmektedir. Romatizmal hastalığı olan kişilerde sağlıklı bireylere göre daha sık "belirsiz değer" sonucu elde edildiği bildirilmiş ve bu duruma düşük lenfosit sayılarının ile albümin düzeylerinin katkısının olduğu düşünülmüştür (15-17).

QFT-GIT ve QFT-Plus testleri latent enfeksiyonun aktif enfeksiyona dönüşme riski olan bireylerde etkin olarak kullanılan IGRA testleridir. Özellikle immün suprese bireyler, çocuklar ve romatizmal hastalığı olan bireylerde "belirsiz değer" sonuçları elde edilebilir. Quantiferon testinden elde edilen yanlış negatif, yanlış pozitif ve belirsiz değer sonuçları laboratuvar uzmanı ve klinisyen tarafından dikkatle değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR:

1. Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L et al. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-γ release assays in rheumatic patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol 2016;35:417-25.
2. Stewart GR, Robertson BD, Young DB. Tuberculosis: a problem with persistence. Nat Rev Microbiol 2003;1(2):97–105. doi:10.1038/ nrmicro749.
3. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. J Immunol. 2002;168(9):4620–4627. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4620 8.
4. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. Lancet Infect Dis 2003;3(9):578–590. doi:10.1016/S1473-3099(03) 00741-2.
5. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345(15):1098–1104. doi:10.1056/ NEJMoa011110.
6. Pouchot J, Grasland A, Collet C, Coste J et al. Reliability of tuberculin skin test measurement. Ann Intern Med 1997:126(3):210–214. doi:10.7326/0003-4819-126-3199702010-00005 15.
7. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. Am J Respir Crit Care Med 1999;159(1):15–21. doi:10.1164/ajrccm.159.1.9801120 424.
8. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cellbased assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med.

2008:149(3):177–184. doi:10.7326/0003-4819- 149-3-200808050-00241 17.
9. Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother 2009;15(3):143–155. doi:10.1007/ s10156-009-0686-8.
10. Sotgiu G, Saderi L, Petruccioli E, Aliberti S et al. QuantiFERON TB Gold Plus for the diagnosis of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2019;79:444-53.
11. Chen G, Wang H, YanHong W. Clinical application of QuantiFERON-TB Gold in-tube in the diagnosis and treatment of tuberculosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39:607-12.
12. Pourakbari B, Mamishi S, Benvari S, Mahmoudi S. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold Plus and the QuantiFERON-TB Gold In-Tube interferon-γ release assays: a systematic review and meta-analysis. Adv Med Sci. 2019;64:437-43.
13. Shafeque A, Bigio J, Hogan CA, Pai M et al. Fourth-Generation QuantiFERON-TB Gold Plus: What is the evidence? J Clin Microbiol. 2020;58(9):e01950-19.
14. Venkatappa TK, Punnoose R, Katz DJ, Higgins MP. Comparing QuantiFERON-TB Gold Plus with other tests to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection. J Clin Microbiol. 2019;57(11):e00985-19.
15. Ahn SS, Kim HW, Park Y. Frequency and factors of Indeterminate QuantiFERON Gold In-Tube and QuantiFERON-TB Gold PLUS test results in Rheumatic Diseases. J Clin Med. 2021;10(4357):1-11.
16. Kim KH, Kang JM, Ahn JG. Low-dose steroids are associated with indeterminate QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay results in immunocompetent children. Sci. Rep. 2021;11:6468.
17. Kobashi Y, Sugiu T, Mouri K, Obase Y et al. Indeterminate results of QuantiFERON TB-2G test performed in routine clinical practice. Eur Respir. J. 2009;33:812–15.

İNFLAMATUVAR SİTOKİNLER

Dr. İpek Türk
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı

Sitokinler, hücre-hücre iletişiminin küçük moleküler ağırlıklı aracılarıdır. Geçmişte, lenfokin (lenfositlerden sentezlenen), monokin (monosit, makrofajlardan sentezlenen), interlökin (lökositler tarafından sentezlenip lökositleri etkileyen) olarak isimlendirilmekle birlikte sitokin bu tanımların hepsini kapsamaktadır. Sitokinlerin bazı özellikleri vardır. Pleitropik etkileri (bir sitokin farklı hücrelerde farklı etkilerde bulunabilir) olabildiği gibi, farklı sitokinlerin benzer etkileri de olabilir. Sinerjistik etkili olabildikleri gibi antagonist etkileri de olabilir. Kaskad etkisi (sitokinlerin diğer sitokinlerin üretimini tetiklemesi) sitokinlerin diğer bir özelliğidir. Hematopoez, doğal ve kazanılmış immunite rol oynarlar. Sitokin sınıflamasına baktığımızda interlökinler, kemokinler, interferonlar, tümör nekrozis faktörler, koloni stimüle edici faktörler ve TGF-beta yer almaktadır (1). Ayrıca, sitokinler işlevlerine göre pro-inflamatuar veya anti-inflamatuar olarak sınıflandırılabilir. IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12,TNF-α ve interferonlar proinflamatuar sitokinlerdir. Anti-inflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) ve TGF-β ise inflamasyonu inhibe eder ve bağışıklık hücrelerini baskılar (2). Bazı sitokinler (IL-6 gibi) hem pro- hem de anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Proinflamatuar sitokinler, otoimmün enflamasyonun başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunurken, anti-inflamatuar sitokinler, enflamasyonun gerilemesine ve otoimmün hastalığın akut fazlarından iyileşmeye yardımcı olur.
İnterlökin-6 (IL-6) pleitropik, pro-inflamatuar sitokindir. Konak enfeksiyonu, enflamatuar hastalık, hematopoez ve onkogenezde görev alır. IL-6; immun (aktive T ve B lenfositler, monositler) ve immun olmayan (fibroblastlar, keratinositler, endotelyal hücreler, mezenşimal hücreler ve çeşitli tümör hücreleri) hücreler tarafından üretilir. IL-6'nın membrana bağlı (mIL-6 R) ve çözünür formda (sIL-6 R) olmak üzere 2 tip reseptörü vardır. IL-6, IL-6 R'e bağlanınca IL-6/IL-6 R kompleksi gp130'a bağlanarak IL-6(2)/IL-6 R(2)/gp130 hekzamer yapısını oluşturur (3). IL-6/mIL-6 veya IL-6/sIL-6R kompleks ilişkili gp130 aktivasyonu sırasıyla 'klasik yol sinyalleşme' ve 'trans-sinyal yol' olarak isimlendirilmektedir (4). Gp130 homodimerizasyonu Janus kinaz (JAK) aktivasyonuna yol açar. Bu kinazların aktivasyonu sırayla tirozin fosforilasyonuna ve sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörünün (STAT3) aktivasyonuna yol açar. Fosforilasyondan sonra STAT3, sinyalleri hücre zarından çekirdeğe iletmek için çekirdeğe taşınan bir dimer oluşturur. IL-6-JAK-STAT3 yolu, hücre büyümesi, farklılaşması ve hayatta kalmasının indüklenmesine yol açan birkaç genin ekspresyonunu düzenler (5). IL-6 inhibitörleri, juvenil idiopatik artrit, dev hücreli arterit, Takayasu arteriti, erişkin başlangıçlı Still hastalığı'nda kullanılmaktadır (6). Sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığında akciğer fonksiyonlarını korumada (FVC düşüşü) plaseboya oranla etkili bulunmuştur (7). Ankilozan spondilit (AS) hastalarında IL-6 seviyeleri artmış ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak bulunsa da tosilizumab tedavisinin AS hastalarında etkinliği gösterilememiştir (8,9). Psöriatik artrit (PsA) hastalarında klazakizumab tedavisinin artrit, entezit, daktilitte faydalı etkileri gösterilse de cilt tutulumuda minimal etkisi görülmüştür (10). Sistemik lupus eritematozus hastalarında IL-6 inhibisyonu ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur (6).

İnterlökin 1 (IL-1) sitokin ailesi 11 molekülden [IL-1 alfa (IL-1α), IL-beta (IL-1β), IL-18, IL-33, IL-36α, IL-36β, IL-36γ, 3 molekül reseptör antagonisti (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38), 1 molekül anti-inflamatuar sitokin (IL-37)] oluşmaktadır. IL-1α ve IL-1β 'pro' formunda öncül proteinler olarak sentez edilirler. Pro-IL-1α aktif iken, pro-IL-1β inflazom ile uyarılmış caspaz-1 ile

proteolitik bölünmeye uğrayana kadar aktif değildir (11). Kalıtsal otoinflamatuar hastalıklarda IL-1β önemli bir sitokindir. NLRP3 inflamazomu bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara karşı konakçı immün savunmasında görev alan önemli bir sitozolik proteindir. Bununla birlikte, birçok inflamatuar bozukluğun patogenezi ile de ilişkilidir. Kriyopirin ile ilişkili periyodik sendromlar (CAPS)'da NLRP3 mutasyonu sonucu aktif IL-1β'a bağlı kronik lokal ve sistemik inflamasyon hastalığa yol açmaktadır (12). Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) bir diğer IL-1β ilişkili monogenik otoinflamatuvar hastalıktır. FMF'te pyrini kodlayan MEFV geninde mutasyon vardır. Pyrindeki mutasyonlar NLRP3 kontrol kaybı ile sonuçlanır. Diğer bir IL-1β ilişkili hastalık ise gut hastalığıdır. Monosodyum ürat (MSU) kristalleri sinovyal makrofajlar tarafından yutulur, NLRP3 aktivasyonu ile IL-1β artar. Yağ asitleri, TLR 2 aracılığıyla IL-1β artışına katkıda bulunur (13). Sistemik başlangıçlı juvenil idiopatik artrit ve erişkin başlangıçlı Still hastalığı da IL-1β aracılı hastalıklardır. Romatoid artritte de IL-1 sinoyval inflamasyonun hem başlangıç evresi hem de sürdürülmesinde, adezyon molekül ekspresyonu ve matrix metalloproteinaz (MMP) indüksiyonu ile kemik ve kıkırdak yıkımında rol oynamaktadır.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), çeşitli hücre türleri üzerinde pleiotropik etkileri olan bir sitokindir. TNF-α, esas olarak aktive edilmiş makrofajlar, T-lenfositler ve doğal öldürücü hücreler tarafından üretilir. TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesi, trimerik TNF- α oluşturmak için üç TNF- α monomerinin agregasyonunu gerektirir. TNF-α çözünebilir ve transmembran formda bulunur. Transmembran TNF-α (tmTNF-α), başlangıçta sentezlenen öncü formdur ve membrana bağlı metalloproteinaz olan TNF-α-dönüştürücü enzim (TACE) tarafından işlenerek çözünür TNF-α (sTNF-α) (14) olarak salınır. Bu işlenmiş sTNF-α daha sonra tip 1 reseptörler (TNFR1, TNFRSF1A, CD120a ve p55 olarak da bilinir) ve tip 2 reseptörler (TNFR2, TNFRSF1B, CD120b ve p75 olarak da bilinir) üzerinden biyolojik aktivitelerini gösterir (15). TNF-α, interlökin (IL)-1 beta, IL-6, IL-8 ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) salınımının uyarılması, endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) ve kemokinlerin (MCP-1, MIP-2, RANTES ve MIP-1alpha) ekspresyonunun düzenlenmesi, lökositlerin hedef organlara göçünün koordinasyonunu sağlar (16). TNF-α, romatoid artrit, spondiloartritler, psöriatik artrit, psöriazis, inflamatuar barsak hastalıkları, non-enfeksiyöz üveitler başta olmak üzere birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır.

Sitokinlerin hastalık patogenezindeki rollerinin anlaşılması ile tedavide kullanılmaları sağlanmıştır. Sitokinlerin ve reseptörlerinin ekspresyonunun düzenlenmesinin daha iyi anlaşılması, romatizmal hastalıkların patojenik mekanizmaları için önemli ipuçları sağlayabilir ve böylece daha etkili ve yeni tedavi seçenekleri elde edilebilir.

Referenslar

1. Kupsa T, Horacek JM, Jebavy L. The role of cytokines in acute myeloid leukemia: a systematic review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Dec;156(4):291-301.
2. Boshtam M et al. Aptamers Against Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines: A Review. Inflammation.2017; 40:340–349
3. Narazaki M, Kishimoto T. Current status and prospects of IL-6-targeting therapy

Expert Rev Clin Pharmacol. 2022 May;15(5):575-592.

4. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. Int J Biol Sci. 2012;8(9):1237–1247
5. A.J.P. Smith, S.E. Humphries. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2009; 20:43–59.
6. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T Translating IL-6 biology into effective treatments. Nat Rev Rheumatol. 2020 Jun;16(6):335-345.
7. Khanna, D. et al. Efficacy and safety of tocilizumab for the treatment of systemic sclerosis: results from a phase 3 randomized controlled trial. Arthritis Rheumatol. 70 (Suppl. 10), 898 (2018)
8. Sieper, J., et al. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. Ann. Rheum. Dis. 73, 95–100 (2014).
9. Sieper, J. et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). Ann. Rheum. Dis. 74, 1051–1057 (2015).
10. Mease, P. J. et al. The efficacy and safety of clazakizumab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in a phase IIb study of adults with active psoriatic arthritis. Arthritis Rheumatol.2016; 68:2163–2173.
11. Noack M, Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. Semin Immunopathol. 2017 Jun;39(4):365-383.
12. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatol. 2019 Oct;15(10):612-632.
13. Joosten, L. A. et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. Arthritis Rheum. 2010;62:3237–3248
14. Jiang, Y.; Yu, M.; Hu, X.; et al STAT1 mediates transmembrane. TNF-alpha-induced formation of death-inducing signaling complex and apoptotic signaling via TNFR1. Cell Death Differ. 2017,24, 660–671
15. Dan-In Jang , A-Hyeon Lee , Hye-Yoon Shin et al., The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α) in Autoimmune Disease and Current TNF-α Inhibitors in Therapeutics. Int J Mol Sci. 2021 Mar 8;22(5):2719. doi: 10.3390/ijms22052719.
16. Roach DR, Bean AG, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ .TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. J Immunol. 2002;168(9):4620

TAFRO Sendromu

Dr. Melis DİLBİL[1]
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD

TAFRO sendromu ilk olarak 2010 yılında Japonya'da tanımlanan nadir inflamatuar bir hastalıktır[1]. Japonya'da yıllık insidansı milyonda 0.9- 4.9 olarak saptanmışır[2]. Demografik olarak cinsiyetler arası fark saptanmamıştır.
Hastalık anjiofoliküler lenf nodu hiperplazisi karakterize olan Castleman Hastalığının (CH) bir alt grubudur. CH tutulum alanlarına göre unisentrik ve multisentrik olarak ayrılmaktadır. Multisentrik CH etyolojik nedenlere göre Human Herpes Virus (HHV)-8 ilişkili ve ilişkisiz (idiopatik) olarak alt gruplara ayrılmaktadır. TAFRO sendromu idiopatik multisentrik CH alt tipidir.
Sendromun adını temel klinik bulguları olan trombositopeni, anazarka tarzında ödem, ateş yüksekliği, kemik iliğinde retiküler fibrozis, renal yetmezlik ve organomegalinin baş harflerinin birleşmesinden alır. Tanı kriterleri içerinde major kriterler; anazarka ödem, trombositopeni ve sistemik inflamasyon bulguları (ateş ve akut faz reaktanlarının yüksekliği) bulunurken minör kriterler; CD ile uyumlu lenf nodu patolojisi, kemik iliğinde retiküler fibrozis, organomegali ve renal yetmezliktir[3]. Üç major kriter ve iki minör kriter tanı için yeterli bulgulardır. Tanı sırasında malignite, otoimmün patolojiler, lyme hastalığı gibi enfeksiyonlar, POEMS sendromu, IgG4 ilişkili hastalık, siroz ve TTP/HÜSun dışlanması gerekir.
Hastalığın sitokin fırtınası sonucu olduğu saptanmıştır. Patogenezde temelde yer alan sitokinler IL-6, IL-2 ve VEGF bulunmaktadır[4]. Klinik bulgular arasında ateş yüksekliği, halsizlik, karın ağrısı, bilateral plevral efüzyon, asit ve periorbital ödem ek sık görülen bulgular arasındayken literatürde serebral enfarkt, karın ağrısı, adrenomegali ve adrenal hemoraji tanımlanmaktadır.
Tedavide birinci basamak glukokortikoidlerdir. Glukokortikoid yanıtsız olgularda tosilizumab, siklosporin, ritüksimab ve dirençli tormbositopeni olgularında eltrombopag ve ramiplostim kullanılmaktadır.
Hastalığın prognozu CD olgularına kıyasla kötüdür. Yapılan çalışmalarda 3 yıllık sağ kalım %50 olarak saptanmıştır[5]. Ölümler genellikle tanıdan sonraki ilk altı ayda yüksek saptanmaktadır.

1- Takai K, Nikkuni K, Shibuya H, Hashidate H. Thrombocytopenia with mild bone marrow fibrosis accompanied by fever, pleural. Rinsho Ketsueki 2010; 51:320–325.
2-Masaki, Y., Kawabata, H., Takai, K. *et al.* Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol* 103, 686–692 (2016). https://doi.org/10.1007/s12185-016-1979-1
3- Masaki Y, Kawabata H, Takai K, et al. Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. Int J Hematol. 2016;103(6):686-92in tıklayın
4- Sakai K, Maeda T, Kuriyama A, Shimada N, Notohara K, Ueda Y. TAFRO syndrome successfully treated with tocilizumab: A case report and systematic review. Mod Rheumatol. 2018 May;28(3):564-569. doi: 10.3109/14397595.2015.1120389. Epub 2016 Feb 17. PMID: 26886414.
5- Owattanapanich W, Pholmoo W, Pongpruttipan T, et al. High proportion of TAFRO syndrome in Thai adult Castleman's disease patients: a 10-year experience. Ann Hematol. 2018;97(6):1019-1026.

SÖZLÜ SUNUMLAR

[SS-01]

Ailesel akdeniz ateşinde sağlık ilişkili hayat kalitesi ölçeği'nin (fmf-qol) hastalığın bulguları ve pras skoru ile ilişkisi

Kadir Ulu, Betül Sözeri
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji

Giriş:
Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), özellikle akdeniz ve çevresinde yaşayan ırklarda görülen, tekrarlayan ateş, karın ağrısı, serözit ile karakterize yaşam kalitesini bozan otozomal resesif bir hastalıktır. Tekrarlayan atakların varlığı ve tıbbi tedavinin yan etkileri nedeniyle yaşam kalitesinin (QoL) tüm yönleri üzerinde olumsuz etkileri olabilen yaşam boyu süren bir hastalıktır. Bu hastalık ömür boyu ilaç kullanımı olması gerektirdiği için yaşam kalitesini de etkiler. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi kavramı, fiziksel semptomların, fonksiyonel durumun ve hastalığın psikolojik ve sosyal işlevsellik üzerindeki etkilerinin ölçümü olarak bilinir. Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi, AAA hastalarının yaşam kalitesi ile ilgili sorunlar özellikle son yıllarda önemli bir sağlık konusu haline gelmiştir. Ayrıca yaşam kalitesi konusunun ağrı, yorgunluk, anksiyete ve depresyon gibi duygudurum bozuklukları ve AAA hastaları üzerindeki etkilerini değerlendirmede güçlük yaratan uyku kalitesi gibi farklı bakış açıları vardır. Yaşam kalitesini belirleyebilmek adına AAA hastalarında kullanılmak üzere Yaşam Kalitesi Ölçeği (FMF-QoL) geliştirilmiştir.
Amaç:
Ailevi akdeniz ateşi nedeniyle takip edilen çocuklarda ve adölesanlarda, AAA Sağlık İlişkili Hayat Kalitesi Ölçeği'nin (FMF-QoL) hastalığın bulguları ve hastalığın şiddetini belirten PRAS Skoru ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmek.
Bulgular:
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Servisi'nde en az bir yıl boyunca takip edilen 65'i kız 79'u erkek olmak üzere 144 AAA tanılı ve amiloidozu olmayan olgu çalışmaya dahil edildi. Atakların görülme yaşının medyan değeri 5 ± (0,1 – 15) bulundu. Yaşam kalitesi ölçeğinin medyan değeri 20,5 olarak hesaplandı ve %50'sinin değeri medyan skorun üstündeydi. (n=72). Atakların başlama yaşı ile yıllık atak sayısı ($p=0,977$) ve yaşam kalitesi puanları ($p=0,157$) arasında anlamlı ilişki olmadığı, atakların başlama yaşı ile PRAS arasında negatif yönlü, orta düzeyde bir ilişki olduğu ($p<0,001$; $r=-472$) tespit edilmiştir. Yıllık atak sayısI ile PRAS arasında pozitif yönlü orta düzeyde ilişki olduğu ($p<0,001$; $r=0,441$), yıllık atak sayısı ile yaşam kalitesi arasında anlamlı ilişki olmadığı ($p=0,748$) tespit edilmiştir. PRAS ile yaşam kalitesi arasında da yine anlamlı ilişki olmadığı ($p=0,332$) saptanmıştır.
Sonuç:
Çocukluk çağı FMF hastalığı tüm yaşam boyunca ilaç kullanımı gerektiren ataklarla ve çeşitli sistem tutulumlarıyla seyreden bir antite olup yaşam kalitesinde önemli değişikliklere yol açmaktadır. Şimdiye kadar bu hastalara özgü yaşam kalitesini belirleyici net bir klinik karakter oluşturulmamıştır. Bu sebeple Duruöz ve arkadaşları tarafından erişkin AAA'larda kullanılan FMF-QoL ölçeğinin çocuklarda da kullanılabileceği düşünülmüş olup hastalığın

bulguları ve PRAS skoru ile korelasyonu arandı. Yapılan çalışmada hastalıktan bağımsız kendini hasta hissetme ve kronik hastalık algısının da hayat kalitesi skorlarını etkileyebileceği ve bu çalışmanın daha geniş hasta sayısıyla yapılacak olan ilerleyen çalışmalara yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

[SS-02]

COVİD-19 PANDEMİ DÖNEMİNDE ROMATOLOJİ HASTALARININ AŞI TUTUM VE DAVRANIŞLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Adem Ertürk
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Afyonkarahisar

GİRİŞ

2019 yılında Çin'in Wuhan şehrinde ortaya çıkan Covid-19 enfeksiyonu hızla dünya geneline yayılarak bir pandemiye neden olmuştur. Altta yatan immün disregülasyon, tedavide kullanılan immunsüpresifler, kardiyovasküler ve pulmoner komorbiditelerin artmış sıklıkla eşlik etmesi inflamatuar romatolojik hastalığı olan bireylerde Covid -19 seyrinin daha ağır olabileceği konusunda endişelere yol açmıştır. Romatizmal hastalığı olan hastalar kullandığı ilaçlar ve romatizmal hastalığı nedeniyle daha kolay Covid-19 enfeksiyonuna yakalanabileceği ve daha ağır enfeksiyon geçirebileceklerini düşündüklerinden dolayı endişe duyabilmektedir. Covid-19 aşılarının romatolojik hastalığı olan hastalarda alevlenmelere yada yeni semptomlara yol açabildiği bilinmektedir. Romatoloji pratiğinde kullanılan bazı ilaçların aşı etkinliğinin azalmaması açısından düzenlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada Covid -19 pandemi döneminde romatizmal hastalığı olan hastaların hem Covid -19 aşılama durumları hem de Covid-19 dışında sağlık bakanlığının önerdiği erişkin bağışıklama kılavuzundaki aşıları yaptırma durumları, Covid-19 aşılarıyla alakalı yan etkiler yaşayıp yaşamadığı ve Covid-19 aşılarının romatizmal hastalıklarını nasıl etkilediğinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM

Ekim 2021-Mart 2022 tarihleri arasında İç Hastalıkları/Romatoloji polikliniğine gelen daha önceden romatizmal hastalık tanısı konulmuş 18 yaş üstü çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul eden 228 hasta çalışmaya dahil edildi. Veriler hastalara yüz yüze sorulan anket formu ile toplandı. Hastaların çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair onamları alındı. Araştırmanın verilerinin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 paket programı kullanılmıştır. Araştırma kapsamına alınan bireylerin tanıtıcı özelliklerine ilişkin bilgiler ve Covid-19 aşılrıyla ilgili sorular frekans, sayı ve yüzde dağılımı kullanılarak gösterildi.

Sosyodemografik form: Araştırmaya katılan bireylerin sosyodemografik ve klinik özellikleri hakkında bilgi edinmek amacıyla araştırmacılar tarafından oluşturulmuş bir formdur. Formda yaş, cinsiyet, ikamet ettiği bölge, eğitim düzeyi, yaşam biçimi, çalışma durumu, medeni durumu, romatolojik hastalığının tanısı ve süresi, romatizmal hastalık dışında komorbiditeleri gibi bilgiler yer aldı.

Anket formu hastalara şu sorular soruldu:

1-Daha önce PCR pozitifliği ile kanıtlanmış Covid-19 enfeksiyonu geçirdiniz mi?

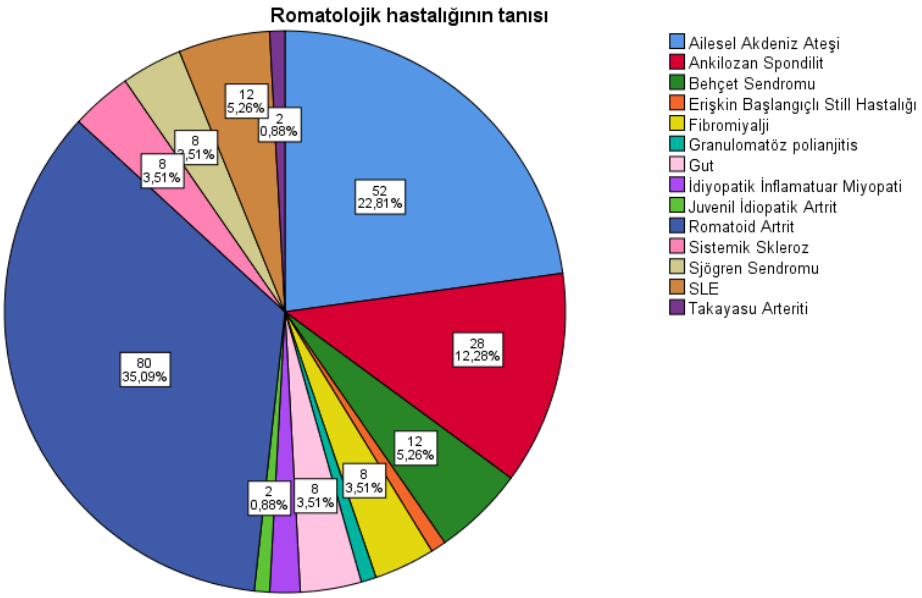
2- Covid-19 aşı karşıtımısınız? Aşı karşıtıysanız neden aşı karşıtısınız?

3- Covid-19 aşısı/aşıları oldunuz mu? Hangi aşıları oldunuz?

4- Covid-19 aşısından sonra herhangi bir yan etki yaşadınız mı?
5- Covid-19 aşısı olduktan sonra Covid geçirdiniz mi?
6- Covid-19 aşısı sonrası romatizmal hastalığınızda alevlenme oldu mu veya hastalığınızla ilgili şikayetlerinizde aşı sonrası artma oldu mu? Soruya cevabınız evetse romatizmal hastalığınızda alevlenme (şiddetlenme) nasıl oldu?
7- Covid-19 aşısı uygulaması öncesi covid aşısı olup olamayacağınızı ve hangi aşıyı tercih etmeniz gerektiğiyle ilgili bilgileri kimden öğrendiniz?
8- Covid aşısı uygulaması öncesi kullandığınız ilaçlarla ilgili düzenleme (ilacı kesme, ilacınıza ara verme, ilacınızın dozunu azaltma, aşıyı erteleme gibi) yapıldı mı?
9- COVİD-19 pandemi sürecinde sağlık bakanlığı aşılama önerilerinde olan influenza, pnömokok, hepatit B, tetanoz gibi diğer aşıları yaptırdınız mı?

BULGULAR

Çalışmaya 228 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 40,93 ±15,57. Hastaların 142'i kadın (%62,3), 86'sı (%37,7) erkekti. Hastaların ortalama hastalık süresi 89,68 ± 91,97 aydı.



Hastaların tanı dağılım grafiği

Hastaların 62'sinde(%27,2) PCR pozitifliği ile kanıtlanmış COVİD-19 enfeksiyonu geçirme öyküsü vardı. Hastaların sadece 4'ü (%1,8) COVİD-19 aşı karşıtıydı. Hastaların 2'si kendi araştırmaları sonucu aşı karşıtı olduğunu, 1'i sosyal medyadan etkilendiğini, 1'i ise aile bireyleri ve yakın çevresindeki kişiler nedeniyle aşı karşıtı olduğunu belirtti

Hastaların 214'ü(%93,9) COVİD-19 aşısı olmuş, sedece 14'ü(%6,1) COVİD-19 aşısı olmamıştı.Hastaların 126'sı(%55,3) biontech aşısı, 52'si(%22,8) sinovac aşısı, 36'sı(%15,8) Sinovac+biontech aşısı oldu.

Hastaların 98'i(%43) COVİD-19 aşılarından sonra yan etki yaşadığını belirtti. Yan etki yaşayan 98 hastanın 22'de (%22,44) halsizlik-yorgunluk, 14'de(%14,28) ateş-titreme, 15'de (%15,3) kas-eklem ağrısı, 4'de (%4,08) baş ağrısı, 3'de(%3,06) uygulanan bölgede ağrı, kızarıklık, şişlik gibi lokal yan etkiler, 2'de(%2,04) kusma-ishal, 1'de(%1,02) oligoartrit, 1'de(%1,02)

kutanöz vaskulit, 1'de(%1,02) DVT, 1'de(%1,02) yüzeyel tromboflebit, 34 hastada (%34,69) ise bu yan etkilerin kombinasyonları görüldü.

Hastaların 14'ü(%6,1) COVİD-19 aşısı olduktan sonra COVİD-19 enfeksiyonu geçirdiğini belirtti. Hastaların 20'i(%8,8) COVİD-19 aşılarından sonra hastalığında alevlenme veya hastalığıyla ilgili şikayetlerinde artma olduğunu belirtti. Bu 20 hastanın 12'si (%60) eski semptomlarında artma, 8'i(%40) ise yeni semptomlar çıktığını ifade etti. Bu 20 hastanın 13'ü (%65) mRNA aşısı (BioNtech), 7'si (%35) inaktif COVID-19 aşısı kullanım öyküsü vardı.

Covid aşısı uygulaması öncesi covid aşısı olup olamayacağınızı ve hangi aşıyı tercih etmeniz gerektiğiyle ilgili bilgileri kimden öğrendiniz sorusuna hastaların 92'si (%44) romatoloji polikliniğimdeki doktordan öğrendim, 44'ü (%19,3) yakınlarımdan ve çevremden duyduğum şekilde yaptım, 42'si (%18,4) sosyal medyadan, televizyondan veya internet araştırmalarımdan öğrendiğim şekilde yaptım, 28'i (%12,3) aile hekiminin önerdiği şekilde yaptım, 14'ü (%6,1) diğer seçeneğini, 8'i (%3,5) romatoloji doktoru ve aile hekimi dışında başka bir branşta hekimin önerdiği şekilde yaptım şeklinde ifade etti. Bu anket sorusunda yer alan eczene/eczacımdan öğrendim seçeneğini hiçbir hasta seçmedi.

Covid aşısı uygulaması öncesi kullandığınız ilaçlarla ilgili düzenleme (ilacı kesme, ilacınıza ara verme, ilacınızın dozunu azaltma, aşıyı erteleme gibi) yapıldı mı sorusuna hastaların 120'si (%52,6) düzenleme yapıldığını, 108'i (%47,3) düzenleme yapılmadığını ifade etti.

Covid-19 pandemi sürecinde sağlık bakanlığı aşılama önerilerinde olan influenza, pnömokok, hepatit B, tetanoz gibi aşıları yaptırdınız mı sorusuna hastaların 28'i (%12,3) yaptırdığını, 200'ü (%87,7) yaptırmadığını belirtti.

SONUÇ

Dünyada Aralık 2021 tarihi itibari ile Covid-19 aşıları tamamlanan kişi sayısı % 44.29'iken, ülkemizde bu sayı % 60.91'dir (WHO, 2021). Feleszko ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada uygulanan tüm aşılara karşı belirlenen tereddüt oranlarının Covid-19 aşı tereddütü oranları ile paralellik gösterdiği hatta ülkelerin çoğunda Covid-19 aşısına yönelik tereddütün daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmada Covid-19 aşısına yönelik en yüksek tereddüt oranına sahip ülkenin ise % 44 ile Türkiye olduğu bulunmuştur. Her ne kadar insanların Covid-19 aşılarına karşı tereddütleri olsa da Covid-19 aşıları pandeminin kontrol altına alınmasında önemli bir rol oynamıştır. Covid-19 salgınına yönelik aşı uygulamalarına başlanmasıyla eş zamanlı olarak kişilerde aşı karşıtlığı da başlamıştır. Nisan 2021'de Türkiye çapında 12 ilde yapılan Türkiye Raporu araştırmasında katılımcıların %20'sinin aşı olduğu, %53'ünün aşı olmayı düşündüğü, %25'inin ise Covid-19 aşısı olmayı düşünmediği bildirilmiştir. Bizim hastalarımızın 214'ü(%93,9) Covid-19 aşısı oldu ve sadece 4'ü (%1,8) Covid-19 aşı karşıtıydı.

Hastalarımızın 98'inde (%43) Covid-19 aşılarından sonra yan etkiler gördük. Ciddi sayılabilecek yan etkiler daha azdı. 2 hastada hastaneye yatış gerektirmeyecek bulantı-ishal, 1 hastada DVT, 1 hastada yüzeyel tromboflebit gördük.

Özellikle SARS-CoV2'ye karşı geliştirilen mRNA bazlı yeni aşılar, romatizmal hastalığı olan populasyonda yeterli randomize kontrollü çalışmaları olmaması sebebiyle, hem hekimlerde hem de romatizmal hastalığı olanlarda hastalığın alevlenmesi, ya da ek bir otoimmun hastalığın ortaya çıkması hususunda endişelere yol açmıştır. Teorik olarak immun hiperaktivasyona yol açabileceği düşünülse de pandeminin bu hasta grubundaki riski göz

önüne alınarak aşılama uygulamalarına devam edilmiştir. Literatürde romatizmal hastalığı olanlarda aşı sonrası aktivasyon olduğuna dair gözlemsel veriler mevcuttur. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın %8,8'de alevlenme veya yeni semptomların ortaya çıktığını gördük. Romatizmal hastalığında alevlenme veya yeni semptomların ortaya çıktığı hastalarımızın 13'ü (%65) mRNA aşısı (BioNtech), 7'si (%35) inaktif COVID-19 aşısı sonrası görüldü.

Covid-19 aşısı uygulaması öncesi hastaların kullandığı ilaçlarla ilgili düzenlemeler hastaların 108'inde (%47,3) yapılmadığı görüldü. Poliklinik pratiğinde her hastaya aşı ve ilaçlarıyla alakalı bilgiler yapılmaya çalışılsa da poliklinik yoğunluğunda gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle bu konunun üzerinde daha fazla durulması gerektiği gözükmektedir.

Hastalarımızın Covid-19 aşı olma oranları %93,9 iken, sağlık bakanlığı kılavuzundaki influenza, pnömokok gibi diğer aşıların pandemi döneminde hastalarımızın sadece 28'i (%12,3) yaptırabildiğini belirtti.

Sonuç olarak bu çalışmamızda hastalarımızın büyük oranda Covid-19 aşılarını yaptırdığını, aşıların iyi tolere edilebildiğini gördük. Covid-19 dışındaki önerilen diğer aşıların pandemi döneminde arka planda kaldığını gördük. Özellikle mRNA aşısısı (BioNtech) sonrası romatoloji hastalarında alevlenme olabileceği akılda tutulmalıdır.

[SS-03]

Üçüncü Basamak Çocuk Romatoloji Polikliniğinde Takip Edilen PFAPA Sendromlu Hastaların Tedavi Sonuçları

Şeyma Türkmen[1], Koray Tan[1], Betül Sözeri[1]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İstanbul

Amaç: Tekrarlayan ateş, aftöz stomatit, farenjit, servikal adenit (PFAPA) sendromu çocukluktaki en yaygın periyodik ateş sendromudur. Kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ancak tekrarlayan ateş atakları ailenin yaşam kalitesini etkiler. Bu nedenle ateşli atakların önlenmesi ve etkin tedavisi önem taşır. Ataklar, kortikosteroid tedavisine dramatik yanıt verir. Bunun yanında kolşisin, simetidin, tonsillektomi ve dirençli olgularda interlökin-1 bloke edici ajanlar (anakinra) denenmektedir. Bu çalışmada PFAPA sendromlu olgularda tedavi seçenekleri ve hastaların tedavi yanıtları değerlendirilmiştir.
Gereç ve yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Kliniği'ne 2016 – 2022 tarihleri arasında başvuran ve Marshall tanı kriterlerine göre PFAPA Sendromu tanısı alan 300 hastanın tedavisinde kullanılan kortikosteroid, kolşisin, tonsillektomi tedavilerinin sonuçları değerlendirmeye alındı.
Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %40,7'si kız (n=122), %59,3'ü erkek (n=178) idi. Tanı yaşı ortalama 46,38±26,61 aydı. Atak sıklığı yılda ortalama 15,24±6,81 kez iken, atak süresi ortalama 4,1±0,81 gün idi. Tüm hastalarda ateş mevcutken, sıklık sırasına göre hastaların %96,3'ünde tonsillit, %37,7'sinde oral aft, %27,7'sinde servikal lenfadenopati mevcuttu. Olguların %11,3'ünde ailelerinde akraba evliliği mevcuttu. %5,2 hastanın ailesinde PFAPA, %15,3 hastanın ailesinde FMF, %2 hastanın ailesinde Behçet Sendromu mevcuttu. Hastaların %50'sine (n=150) kortikosteroid tedavisi verildi. %92'sinde (n=138) steroid yanıtı varken, %8 (n=12) hastada yanıt alınamadı. Steroide yanıt alınamayan hastalarda cinsiyet bakımından farklılık yoktu (p=0,999). Ateş, tonsillit, aftöz stomatit ve servikal lenfadenit bulgularının hastalarda bulunma durumuyla steroide yanıt durumu arasında istatistiksel olarak ilişki bulunamadı (p>0,05). Aile öyküsü ile steroid yanıtı arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05). Tanı yaşı, atak sıklığı ve süresi ile steroid yanıtı arasında da gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Hastaların %70'i (n=210) kolşisin kullanmaktaydı ve %19'u (n=40) kolşisine tam yanıtlıyken, %71,5'i (n=150) kısmi yanıtlı, %9,5'i (n=20) yanıtsızdı. %8 (n=17) hastada kolşisine bağlı yan etki görülmüştü. Bunlar sıklık sırasına göre ishal (n=11), transaminaz yüksekliği (n=3), bulantı-kusma (n=2) ve alerjik reaksiyondu (n=1). Hastalardaki kolşisin tedavisine yanıt verme durumu ile diğer bağımsız değişkenler arasında da anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Tonsillektomi uygulanma oranı %12 (n=36) idi. Tonsillektomi uygulanan hastaların yaşları ortalama 56±27 aydı. Hastaların %58,3'ünde (n=21) tonsillektomi sonrası atak görülmedi. Tonsillektomi sonrası atak görülmeyen grupta ailede FMF öyküsü anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,03).

Sonuç: PFAPA Sendromlu hastalar değişken klinik tablolarla prezente olurlar. Bu çalışmada hastaların kortikosteroid tedavisinin yanı sıra kolşisin tedavisinden de fayda sağladığı görülmüştür.

[SS-04]

AMİLOİDOZU OLAN AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA ENTEZİT SIKLIĞI VE ŞİDDETİ HASTALIK ŞİDDETİ İLE BENZER OLABİLİR

Dr. Duygu Şahin

GİRİŞ
Ailesel akdeniz ateşi (AAA), tekrarlayan ateş ve serözit atakları ile karakterize otoinflamatuar bir hastalıktır. AAA'da kas-iskelet sistem bulguları da gözlenebilir. Yapılan çalışmalarda entezit ve egzersiz ilişkili kas ağrısının görüldüğü AAA hastalarının daha şiddetli bir kliniğe sahip olduğu görülmüştür. Bu çalışmada amiloidoz gelişmiş AAA hastalarının entezit sıklığı ve hastalık parametreleri ile ilişkisi incelenmiştir.
METOD
Çalışmaya Tel-Hashomer kriterlerini karşılayan 218 AAA hastası dahil edildi. Hastaların demografik, hastalık ve tedavi özellikleri kaydedildi. Entezit şiddeti MASES skorlaması ile değerlendirildi. Devamlı değişkenler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Devamlı değişkenler median (Q1-Q3) şeklinde gösterilmiştir.
BULGULAR
218 hastanın 8 (%3.6)'inde amiloidoz varlığı saptandı. Amilodoz olan ve olmayan hastalar arasında entezit , egzersiz ilişkili kas ağrısı ve artrit sıklığı benzer bulundu (Tablo1). Entezit olan hastaların MASES ve VAS ağrı skorlarında da anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo2).

Tablo 1. Hastaların demografik, hastalık ve tedavi özellikleri

	Amiloidoz yok (n:210)	Amiloidoz var (n:8)
Ortalama tanı yaşı	28 (20-37)	25 (17-36)
Ortalama hastalık süresi (yıl)	7 (4-13)	15.5 (4-20)
ISSF skoru	1 (0-2)	3 (1.25-4)
Kolşisin dozu (mg/gün)	1.5 (1-1.5)	1.25 (0.625-1.5)
IL-1 kullanımı (n)	2 (% 1)	1 (% 12.5)
Egzersiz ilişkili bacak ağrısı var yok	50 (% 23.8) 160 (% 76.2)	2 (% 25) 6 (% 75)
Entezit var Yok	46 (% 21.9) 164 (% 78.1)	3 (% 37.5) 5 (% 62.5)
MASES skoru	4 (2-6)	4 (2-6)

Tablo 2. Enteziti olan hastaların MASES skorları ve VAS skorları

	Amilodioz yok (n:46)	Amiloidoz var (n:3)
MASES skoru	4	4
Tedavi öncesi entezit VAS skoru	50	70
Tedavi sonrası entezit VAS skoru	40	50

SONUÇ

Çalışmamızda amiloidozu olan AAA hastalarında MASES ve VAS ağrı skorları benzer bulunmuştur. Anahtar kelimeler: Ailesel akdeniz ateşi, entezit, egzersiz ilişkili kas ağrısı, amiloidoz

[SS-05]

Bleomisin ile Oluşturulmuş Cilt Fibrozisi Modelinde Pirfenidon Etkili mi?

Gezmiş Kimyon[1], Hamdullah Suphi Bayraktar[2], Yusuf Dibek[3], Şükran Akdağ[3], Serdar Doğan[4], İlke Evrim Seçinti[5]
[1]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Romatoloji Bilim Dalı
[2]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Veterinerlik Fakültesi, Deney Hayvanları Ünitesi
[3]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
[4]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Ana Bilim Dalı
[5]Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı

Amaç: Sistemik Sklerozis (SSc) cilt ve visseral organların ilerleyici fibrozisi ile karakterize kronik, multi-sistem bağ doku hastalığıdır. Pirfenidon molekülü idiyopatik pulmoner fibrozis hastalığının tedavisinde kullanılan anti-fibrotik bir ajandır. Amacımız fare modelinde pirfenidonun cilt fibrozisine olan etkisini incelemektir.
Materyal ve Metod: Çalışmaya 60 adet erişkin ve 20-25 gram canlı ağırlığında Balb/c ırkı fare alındı. Erken evre ve geç evre olmak üzere 2 ana grup ve her grup kendi içinde plasebo bleomisin ve pirfenidon olmak üzere 3 grup ve toplamda 6 gruba ayrıldı. Erken evrede 3 hafta geç evrede 6 haftalık etki araştırıldı. Bleomisin grubuna deriye 1mg'ı 1ml fosfatla tamponize salinle sulandırılarak 100 mikrogram bleomisin her gün enjekte edildi. Pirfenidon grubuna standart bleomisin enjeksiyonu ile beraber pirfenidon intraperitonal yolla uygulandı. Plasebo grubuna boyun bölgesinden subkutan 100 mikrogram fosfatla tamponize salin enjekte edilecektir.Gruplar 3. ve 6. haftanın sonunda sakrifiye edildi.

Deriden elde edilen patoloji materyalleri histomorfometrik olarak çalışıldı. % 10 tamponlu formalinde tespit edilen doku örnekleri parafine gömüldü. Parafine gömülü deri örneklerinden mikrotom kullanılarak kesit alındı. Daha sonra, hematoksilen ve eozin (H&E), Masson's trichrome (MTK) ve Picrosirius red (PR) ile boyandı. MTK ile boyalı kesitlerde dermal kalınlık ölçüldü. Ölçüm için dermoepidermal bileşkeden dermal-subkutan yağ bileşimine kadar olan alan rastgele seçilen 5 farklı yerden ölçüldü ve 5 ölçümün ortalaması dermal kalınlık olarak belirlendi. Dermis kollajen lif yoğunluğu, Picrosirius polarizasyon yöntemiyle her biyopsi örneğinde değerlendirildi. PR boyalı kesitler polarize atacmanın takıldığı ışık mikroskobu (Olympus BX-51, Tokyo, Japon) altında incelendi ve bu mikroskoba bağlı kamera (Olympus-DP200) ve yazılım programı ile fotoğraflandı. Çekilen fotoğraflar Image J programına aktarıldı ve kollajen yoğunluğu bu program aracığı ile hesaplandı.
Çalışmaya dahil edilen farelerden intrakardiyak olarak alınan kan örnekleri jelli biyokimya tüpüne aktarıldı. Numuneler 20 dakika süreyle pıhtılaşma için bekletildi. Sonrasında 4000 rpm'de (1500*g) 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve çalışma gününe kadar porsiyonlanarak -80 derecede saklandı. Serum PDGF, PDGFRL, TGF-beta1, Fibronektin ve Vimentin düzeyleri Hatay MKÜ tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD ELISA Laboratuvarı'nda ELISA yöntemiyle çalışıldı.
İstatiksel analizde grupların dermiş kalınlık ve dermiş kollajen yoğunluğu verilerinin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi ve normal dağılımlı oldukları belirlendi. Bu nedenle verilerin analizler için parametrik testlerden Onway ANOVA ve post-hoc Banforreni testi kullanıldı.
Bulgular: Çalışmamızda 3 haftalık grupta plasebo grubuna göre bleomisin grubunda anlamlı olacak şekilde dermis kalınlık ve dermis kollajen yoğunluğunda farklılık saptandı. Pirfenidon grubunda ise plasebo grubundan fazla, bleomisin grubundan daha az dermis kalınlık ve

dermis kollajen yoğunluk ölçümleri saptandı. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi. Sonuçlar 6 haftalık gruplar için tekrar edildiğinde benzer şekilde anlamlılık devam etti.
Sonuç: Pirfenidon bleomisin ile oluşturulmuş deri fibrozis modelinde anlamlı olarak fibrozisi engellediği saptanmıştır. Sistemik sklerozun deri tutulumunun anlamlı bir tedavisi olmadığı düşünüldüğünde bu bulgular umut vericidir. Ancak gerek patogenezi gerekse sistemik doğası gereği oldukça kompleks bir hastalık olan sistemik skleroziste daha ileri çalışmaların yapılması esastır.

[SS-06]

bDMARD kullanan romatoid artrit hastalarında dislipidemi tedavisi PsA'dan daha iyidir, ancak hala gidilecek bir yol var

Güllü Sandal Uzun[1] , Ömer Denizhan Tatar[2] , Nilüfer Ecem Gezerer[2] , Emre Bilgin[1] , Gözde Kübra Yardımcı[1] , Bayram Farisoğulları[1] , Emine Duran[1] , Zehra Özsoy [1] , Gizem Ayan[1] , Mustafa Ekici[1] , Erdinç Ünaldı[1] , Levent Kılıç[1] , Umut Kalyoncu[1] , Ömer Karadağ[1] , Ali Akdoğan[1] , Şule Apraş Bilgen[1] , Sedat Kiraz[1] , Ali İhsan Ertenli[1]

1Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye 2Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Giriş

İnflamatuvar artritli hastalarda artmış kardiyovasküler risk mevcuttur ve dislipidemi modifiye edilebilen major risk faktörüdür.Bu çalışmadaki amacımız, bDMARD kullanan Romatoid Artrit (RA) ve Psoriatik artrit (PsA) hastalarında dislipidemi sıklığı ve anti-hiperlipidemik tedavi sıklığı karşılaştırıldı.

Method

Hacettepe Üniversitesi biyolojik veri tabanı (HUR-BIO), 2005 yılında oluşturulmuş ve 2021 yılına kadar kayıtlı 581 (%75,4 kadın) RA'lı hasta ve 520 (%69,4 kadın) PsA hastası analiz edilmiştir. Dislipidemi Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği kriterlerine göre tanımlandı (TC > 240, Trigliseridler (Tg) > 150, LDL-K > 160, HDL-K (erkeklerde < 40, kadınlarda < 50) (1). -Hastaların takiplerinde ve son ziyaretlerinde kullandıkları hiperlipidemik (anti-HL) ajanlar kaydedildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması (SD) ve hastalık süreleri şu şekildeydi; RA ve PsA [yaş: 52,1 (13,9) ile 48,7 (12,5) yıl; hastalık süresi: 5.3 (2.1) vs. 9.2 (6.4) yıl]. RA'lı 289 (%49.7) hastada ve PsA'lı 175 (%33.6) hastada bDMARD başlangıcında lipid profilleri biliniyordu. RA'lı 356 (%61,2) hastada ve PsA'lı 226 (%43,4) hastada takip ve son vizitte lipid profilleri değerlendirildi. Lipid profilleri, bDMARD'ların başlangıcında RA ve PsA'lı hastalarda benzerdi (Tablo1). bDMARD başlangıcında, RA hastalarının 29'u (%5.0) ve PsA hastalarının 10'u (%3.2) anti-HL ajanları alıyordu. Tüm izlem boyunca RA'lı 65 (%12,6) hasta ve PsA'lı 22 (%4,8) hasta anti-HL ajan kullanmıştır.

Sonuç

Gerçek yaşam kohortunda, tüm takip boyunca hastaların yarısında lipid profili değerlendirilmedi. Her iki gruptaki hastaların yaklaşık dörtte birinde LDL-K düzeyleri yüksek olmasına rağmen, antihiperlipidemik ilaç kullanımı yetersizdi. Bu, PsA hastalarında daha da belirgindir. Tedavi kılavuzlarında komorbiditelere yapılan önemli vurguya rağmen, gerçek hayatta daha gidilecek çok yol var.

Referanslar

1. TEMD Obesity Guideline, L.M., Hypertension Working Group, TEMD Dyslipidemia Diagnosis and Treatment Guideline. 9th ed. 2021,

Tablo. RA ve PsA hastalarında bDMARD başlangıcında ve son vizitteki lipid değerleri

	Rheumatoid arthritis, n (%)		Psoriatic arthritis, n (%)		p1*	p2**
Lipid değeri	bDMARD initiation	Last visit	bDMARD initiation	Last visit		
Total kolesterol> 240	47/270 (17.4)	98/339 (28.9)	32/161 (19.8)	57/203 (28.1)	0.30	0.13
Trigliserid > 150	62/242 (25.6)	108/320 (33.7)	45/159 (28.3)	80/193 (41.4)	0.79	0.20
HDL<40 (erkek), HDL< 50 (kadın)	88/267 (32.9)	70/343 (20.4)	57/157 (36.3)	20/207 (9.6)	0.48	0.001
LDL> 160	53/289 (18.3)	91/356 (25.6)	43/175 (24.5)	65/226 (28.7)	0.38	0.55
*p1, bDMARD başlangıç vizit karşılaştırması **p2, son vizit karşılaştırması						

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Psöriatik artrit, Dislipidemi, bDMARDs

[SS-7]

KADIN BEHÇET HASTALARINDA FERTİLİTE

Dr Sakina GAHRAMANOVA1, Veli YAZISIZ2

1Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, 2Akdeniz Üniversitesi Tıp

Fakültesi Romatoloji BD

Amaç: Behçet Hastalığı oral aftlar, genital ülserler, papülopüstüler lezyonlar gibi mukokütanoz bulgular ile tezahür eden ve genellikle reproduktif çağdaki kadınlarda ortaya çıkan inflamatuar bir hastalıktır. Behçet Hastalığı'nın diğer romatizmal hastalıklar gibi fertiliteyi olumsuz etkilemesi olasıdır.Bu çalışmada Behçet Hastalığı'nın kadınlarda doğurganlık ve gebelik komplikasyonları üzerine etkisini tanımlamak amaçlanmıştır.

Yöntem: 274 kadın Behçet hastasının evlilik, doğurganlık ve gebelik öyküleri retrospektif olarak değerlendirildi. Tanıdan önce (n:450), sonra (n:113) gerçekleşen toplam 563 gebeliğin verileri analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 39.8 yıl idi. 5 (%2.3) hastada infertilite saptanmıştır. 3(% 1.4) hasta yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmıştır. Behçet Hastalığı tanısından sonra 3 ve ≥4 gebelik gerçekleşen hasta sayısı istatiksel olarak anlamlı derecede azdır ($p < 0.001$). Tanıdan önce 42 hastada(%24.8) düşük gerçekleşmiş iken, tanıdan sonra 12 (%17.4) hastada düşük saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. İntrauterinölüm oranları açısından fark anlamlı görülmüştür ($p = 0.027$). Sezaryen oranı tanıdan sonraki gebeliklerde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Düşük doğum ağırlıklı bebek oranı tanıdan sonraki grupta yüksek saptanmış olup %8.8 fark istatiksel olarak anlamlılık göstermektedir ($p=0.024$).

Sonuç: Behçet Hastalığı'nın kadınlarda doğurganlık üzerine etkisi olmadığı ancak maternal ve fetal komplikasyon için risk olduğu görülmüştür.

[SS-08]

Yaygın değişken immün yetmezlik ve poliartrit: Olgu sunumu

Mustafa Ekici, Şule Apraş Bilgen

Giriş:

Artrit, primer hipogamaglobulineminin ilk klinik belirtisi olabilir. Hansel ve ark.'larının çalışmasında immün yetmezliği olan 281 hastanın 16 yıllık izleminde 30'unun (% 10,6) başvuru sırasında artritinin olduğu saptanmıştır.[1] Bu vaka sunumunda seronegatif artrit ile prezente olan ve izlemi sırasından yaygın değişken immün yetmezlik tanısı alan bir hastaya dikkat çekilmek istenmiştir.

Vaka Özeti:

Bilinen dahili hastalığı bulunmayan kadın hasta 2014 yılında hematüri, proteinüri (312 mg/gün), yaygın eklem ağrıları ve artrit ile başvurmuş. O dönem bakılan otoantikoalarında ANA:1/100 granüler benekli patern dışında diğerleri negatif saptanmış. Hastaya renal biyopsi yapılmış. Renal biyopsisi IgA nefropatisi ile uyumlu gelmiş. Hastaya 40 mg metilprednizolon, kolşisin 2x1 ve hidroksiklorokin 2x200 mg başlanmış. İzlemde eklem şikayetlerinin devam etmesi nedenli metotreksat 15 mg/hafta eklenmiş. 1 yıl bu tedavi ile takip edilen hastanın bilateral kalça ağrısının olması nedenli yapılan MRG'lerinde bilateral evre 2 avasküler nekroz (AVN) saptanmış. Aynı zaman zarfında ciltte 1 hafta kadar süren sonra solan daha sonra tekrar alevlenen döküntüler (akneiform) olmaya başlamış. Dermatoloji bu döküntülerine yönelik topikal tedavi ile izleme kararı almış. AVN sonrası hastanın steroidi azaltıralarak etanercept başlanmış. Haziran 2016'ya gelindiğinde cilt döküntüleri eritemli annüler, hafif squamlı 2-3 cm çaplı olmaya ve eklem şikayetleri ise devam etmeye başlamış. Hastanın etanercepti kesilerek adalimumab başlanmış. Adalimumab'dan fayda görmüş.

Ekim 2021'e gelindiğinde eklem şikayetlerinin ve cilt lezyonlarının artması nedenli değerlendirildiğinde oğlunda immün yetmezlik saptanması ve aynı cilt bulgularının olması nedenli hasta immünoloji bölümüne yönlendirilmiş. İmmünoloji değerlendirmesi sonrası eylül 2022 de yaygın değişken immün yetmezlik tanısı alan hastaya haftalık s.c. İVİG tedavisi başlanarak immünsüpresifleri kesilmiş. Hastanın 3. Ay değerlendirmesinde cilt bulgularının azaldığı, artritinin geçtiği ve artraljisinin de azalmakla beraber devam ettiği saptandı.

Tartışma:

Yaygın değişken immün yetmezlik (CVID), geniş klinik spektrumu olan ve yetişkinlikte en yaygın klinik olarak anlamlı primer immün yetmezliktir. Başlangıç yaşı değişkendir, çoğu hasta çocuklukta veya 20 ile 40 yaşları arasında teşhis edilir. Geniş klinik spektrum ayırıcı tanıyı önemli ölçüde karmaşıklaştırabilir, tanı gecikmesine ve artan mortalite ve morbidite ile yetersiz tedaviye neden olabilir. CVID'da otoimmünite %20-40 arasında görülebilmektedir.[2, 3] Hastaların yaklaşık %10'unda ise artrit izlenir.[1, 2] Artrit için verilen tedavilere yanıt vermeyen ve sadece inflamatuar artrit ile açıklanamayan ek semptomları olan (cilt döküntüleri, sık enfeksiyon öyküsü vs…) hastalarda CVID ayırıcı tanı da her zaman aklımızda olması gereken bir tanı olmalıdır.

1. Hansel, T., M. Haeney, and R. Thompson, *Primary hypogammaglobulinaemia and arthritis.* Br Med J (Clin Res Ed), 1987. **295**(6591): p. 174-175.
2. Mormile, I., et al., *Common variable immunodeficiency and autoimmune diseases: a retrospective study of 95 adult patients in a single tertiary care center.* Frontiers in Immunology, 2021. **12**: p. 2608.

3. Mucke, J., et al., *Association of common variable immunodeficiency and rare and complex connective tissue and musculoskeletal diseases. A systematic literature review.* Clin Exp Rheumatol, 2022. **40**(134): p. S40-S45.

[SS-09]

Granülomatöz mastit: tek merkez deneyimi

Fatih Yıldırım 1, Cemal Bes1
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği

Amaç: Granülomatöz mastit (GM), nadir görülen kronik inflamatuvar bir meme hastalığıdır. Hastalığın tedavisinde glukokortikoidler ve sıklıkla ek immünsupresif ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır ki bu noktada hastalığın yönetiminde biz romatologlara iş düşmektedir. Çalışmamızda son iki yıldır merkezimizde takip ettiğimiz GM tanılı hastaların demografik özellikleri, aldıkları tedaviler ve sosyoekonomik durumları retrospektif olarak analiz edildi.
Yöntem: Son 2 yılda merkezimizden takipli olan ve biyopsi kanıtlı GM tanısı almış 30 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.
Bulgular: Çalışmaya kohortumuzda bulunan yaş ortalaması 36±6.8 olan 30 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama takip süresi 12.3±8.6 aydı. Hastalar glukokortikoid tedavisine yanıtlarına göre glukokortikoid monoterapi ile remisyona girenler, glukokortikoid bağımlı hastalar, nüks gelişenler ve glukokortikoid dirençliler olarak gruplandırıldı. Tüm hastalara başlangıç tedavisi olarak glukokortikoid tedavi verildi. Ortalama başlangıç glukokortikoid dozu 40±15 mg/gün prednizolon eş değeriydi. Başlangıç glukokortikoid tedavisi ile resmiyon sağlanan hasta oranı %30'du. Hastaların %7' si glukokortikoid bağımlı grupta iken %7'si nüks hastalık grubunda yer aldı. Hastaların %44'ü glukokortikoid dirençli grupta yer alıyordu. Glukokortikoid dirençli grupta yer alan hastaların %66'sında metotreksat, %33'ünde ise azatioprin ilk seçenek dmard (hastalık modifiye edici ilaç) olarak kullanıldı ve bu gruptaki hastaların da ancak %50'sinde remisyon elde edilebildi. Glukokortikoid monoterapisi ve ardından eklenen azatioprin ile yanıt elde edilemeyen bir hastada adalimumab kullanıldı ve remisyon sağlandı. Medikal tedavi başlandıktan sonra ek cerrahi girişim gereken hasta oranı %37 idi. Mastit dışı romatolojik bulgu olarak en sık (%23) eritema nodosum ve artralji (%16) eşlik etmekteydi. Hastaların %40'ında GM bulgularının geliştiği memede daha önceden laktasyonel mastit öyküsü vardı. Hastaların tümü evli ve şehirde yaşamaktaydı, %23'ü hiç okula gitmemiş, %53'ü ise ilkokul mezunuydu. Ortalama eğitim-öğretim süresi 6.6±4.6 yıl olarak göze çarpıyordu. Hastaların %80'i ev hanımıydı, %86'sı birden fazla çocuk sahibiydi ve hane aylık geliri %90 hastada günümüz yoksulluk sınırının altındaydı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ayrıntılı olarak Tablo 1' de verilmiştir.
Sonuç: GM sıklıkla glukokortikoid ve ek immünsupresif ilaç tedavisi gerektiren ve uzun dönem izlemin yapılması gerekli olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavi sürecinde meme cerrahisi ve romatoloji disiplinlerinin birlikte çalışması son derece önemlidir. Kohortumuzdaki hastaların önemli bir kısmının sosyo-ekonomik ve eğitim düzeylerinin düşük olması dikkat çekicidir.
Anahtar Kelimeler: Granülomatöz mastit, steroid, eğitim
1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri

	n(30)
Yaş, ortalama (SD)	36±6.8
Eğitim, *n* (%)	
Okula gitmemiş	7 (%23)
İlkokokul	16 (%53)
Lise	3(%10)
Üniversite	4(%13)
Eğitim-öğretim süresi, ortalama (SD)	6.6±4.6
Meslek, *n* (%)	
Çalışan	24(%80)
Çalışmayan	6(%20)
Gelir, *n* (%)	
Yoksulluk sınırı üstü	3(%10)
Yoksulluk sınırı altı	27(%90)
Çocuk sayısı, *n* (%)	
>1	26 (%86)
>2	10(%33)
Olası etyolojik faktörler, *n* (%)	
OKS	(%10)
Hiperprolaktinemi	1(%7)
Emzirme	2(%6)
Laktasyonel mastit öyküsü	12(%40)
Sigara	2(%6)
Tutulum paterni, *n* (%)	
Bilateral	4(%13)
Unilateral	26(%87)
Tanıya kadar geçen süre (ay), ortalama (SD)	4±2.5
Eşlik eden diğer romatolojik bulgular, *n* (%)	
Eritema nodosum	7(%23)
Artralji	5(%16)
Artrit	1(%3)
Sikka	1(%3)
Episklerit	1(%3)
Glukokortikoid cevabına göre hasta grupları, *n* (%)	
Remisyon	8(%30)
Glukokortikoid bağımlı	2(%7)
Nüks	2(%7)
Dirençli	12(%44)
Kullanılan DMARD, *n* (%)	
Mtx	10(%33)
Aza	5(%18)
Ada	1(%3)
Tanıda akut faz yüksekliği, *n* (%)	
Crp	8(%27)
Sedimantasyon	6(%20)
Medikal tedavi sonrası cerrahi gereken, *n* (%)	10(%37)

SD: standard deviasyon, OKS: oral kontraseptif, Mtx: metotreksat, Aza: Azatioprin, Ada: Adalimumab, Crp: c-reaktif protein

[SS-10]

Sjögren Sendromu İlişkili Transvers Miyelit Olgu Sunumu

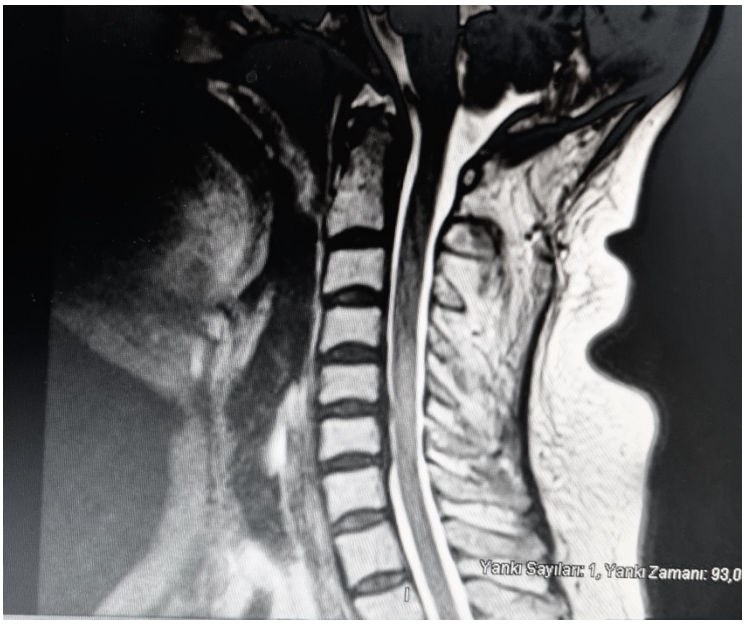
Burçak Karadeniz[1], Muhammet Emin Kutu[1], Tuba Kalay Kayıkçı[1], Selda Çelik[1], Cemal Bes[2]
[1]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştıma Hastanesi, Romatoloji BilimDalı,İstanbul
[2]Sağlık Bilimleri Üniversitesi Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

Giriş-Amaç: Akut transvers miyelit omurilik disfonksiyonu ile karakterize heterojen bir sendrom olup, idiyopatik veya sekonder olabilir. Sekonder nedenleri arasında enfeksiyöz, paraneoplastik, vasküler, toksik, sistemik otoimmün bozukluklar ve edinilmiş demiyelinizan hastalıklar bulunmaktadır (1,2). Akut transvers miyelit, sjögren sendromunun nadir ve sıra dışı bir komplikasyonu olarak belirtilmiştir, ancak erken tanı ve agresif tedavi prognozu iyileştirebilir(3). Burada sjögren sendromu ilişkili transvers miyelit olgusu sunulmaktadır.
Olgu: 59 yaşında kadın hasta yaklaşık bir aydır olan her iki el 3. 4.ve 5. parmaklarda uyuşma şikayeti ile nöroloji polikliniğine başvurdu. Hastanın yapılan klinik sorgulamasında ayak bileklerinde artralji ve sikka tariflemekteydi. Hastanın fizik muayene bulgularında; bilateral el 3.4.5.parmaklarda hiperaljezi mevcuttu. Laboratuvarında; lökosit 7090/mm^3, lenfosit 2150/mm^3, hemoglobin 11 g/dl, hct %34.7, CRP 4 mg/L, sedimentasyon 49 mm/saat, RF 10 saptandı. İdrar sediminde özellik yoktu. Gönderilen otoantikorlarından; ANA 1:320 nükleer pozitif, anti-SSA pozitif, anti-SSB negatif, p-anca, c-anca negatif, anti-dsdna IFA negatif, anti-dsdna elisa negatif, anti sm negatif, C3 ve C4 normal saptandı. Anti-HCV, anti-HBs, HBs-Ag, anti-Hbc IgG, anti-Hbc IgM, anti-HIV negatif idi. Schirmer testi sağda 4 solda 5 sn idi. Tükürük bezi biyopsisi sjögren sendromu ile uyumlu idi (Fokus skoru=1). Çekilen kontrastlı servikal MR da C4, C5, C6 ve kısmen C7 vertebra seviyesine kadar uzanan seviyede spinal kord santralinde ve posteriorunda yüksek sinyal intensiteleri izlendi, adem?, nmo ? şeklinde raporlandı. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde protein, glukoz, sodyum, postasyum normal, oligoklonal bant negatif, anti-AQP4 IgG negatif ve anti-MOG IgG negatif saptandı. Sjögren sendromu ilişkili transvers miyelit düşünülerek 7 gün iv pulse metilprednizolon uygulandı. 1 mg/kg/gün prednisolon idame edildi, azaltma şeması verildi. İVİG 0.4 g/kg/gün 5 gün iv ve rituksimab 1 g iv onbeş gün ara ile uygulandı. Hastanın takiplerine romatoloji polikliniğinde devam edilmektedir.
Tartışma: Nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda eşlik eden diğer semptomlar sorgulanmalıdır. Altta yatan romatolojik hastalıkların araştırılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: nörolojik semptom, transvers miyelit, sjögren sendromu
Referanslar:

1. Contentti EC, Hryb JP, Diego A, Pace JLD, Perassolo M. Etiologic spectrum and functional outcome os the acute inflammatory myelitis. Acta Neurol Belg.2017;507-13.
2. Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology 2002;59: 499–505.
3. Invest Clin. 2009 Jun;50(2):251-70.

Servikal MR C4-C7 Hiperintensite


Yankı Sayıları: 1, Yankı Zamanı: 93,0

[SS-12]

Erken Yaşta Çoklu Diş Kayıplarında Sjögren Sendromu Sözel Sunum

Mestan Şahin 1 , Meltem Alkan Melikoglu 2

1 ; Ataturk University School of Medicine, Internal Medicine, Rheumatology department, Erzurum, TURKEY
Orcid no: 0000-0002-4575-4426
2 ; Ataturk University School of Medicine, Physical Medicine and Rehabilitation, Rheumatology department, Erzurum, TURKEY

ERKEN YAŞTA ÇOKLU DİŞ KAYIPLARINDA SJÖGREN SENDROMU OLGU SUNUMU

Giriş

Sjögren sendromu (SjS) temelde kuru göz ve kuru ağız semptomları ile giden, ek olarak ekstraglandüler tutulumlar da sergileyebilen kronik inflamatuar bir hastalıktır. Genel olarak erişkinlerin%0,1-0,6 sını etkilemektedir. Prevelansı %0,01-0,09 arasında bildirilmesine rağmen çalışma tasarımına, incelen topluluğa ve sınıflama kriterlerine göre insidanta farklılıklar olabilmektedir. Avrupa ve asyada en yüksek insidansa ulaşmakla birlikte dünya çapında bir dağılımı vardır. İnsidans ve prevelans Coğrafi konum, etnik köken, fenotipiden etkilenmektedir. 40-60 yaş ensık görüldüğü yaş aralığıdır kadın erkek oranı 9/1 dir. Adelosan, genç yetişkinlerde ve erkeklerde de görülebilmektedir.[1-3] Nedeni tam olarak bilinmemekte, genetik ve bazı çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin başında ebv, htlv-, hiv ve hcv gibi viral etkenler ile radyasyon maruziyeti en başta sayılabilir.[2,4,5] Histopatolojik olarak fokal lenfositik infiltrasyon görülmesi anlamlıdır.
SjS'de ağız kuruluğu, göz kuruluğu şikayetleri başta olmak üzere konstitüsyonel semptomlar, ciltte kuruluk, vajinal kuruluk, pulmoner semptomlar, kabızlık, hazımsızlık, disfaji, reflü, nöropatik şikayetlere de rastlanabilir.[2,3,6,7] Ağız hijyeninde bozulma, diş ve dişeti hastalıkları temel bulgular arasındadır. Güncel bir kohortta diş çürüğü gelişmesi SjS tanılı hastalarda kontrol grubuna göre 1.64 kat fazla bulunmuş olup, dişeti hastalıkları ve oral enfeksiyon insidansı da yüksek saptanmıştır. [8]
Bu olgu sunumu ile amacımız, erken yaşta çoklu diş kayıpları ile başvuran hastalarda olası nedenler arasında SjS ön tanısının da akılda tutulması gerektiğine dikkat çekmektir.

Olgu

Dişlerde çürüme, üst, alt çene ön kesici dişler ve sağ alt çenede 1 tanesi hariç tüm dişlerin kaybı, mide bulantısı ve kusma şikayetiyle dahiliye polikliniğine baş vuran 30 yaşında kadın hastanın gastrointestinal yakınmalarının reflü kaynaklı olduğu tespit edilmiş. Diş çürüklerinin ise genel ağız hijyen bozukluğuyla ilgili olabileceği düşünülmüş. Detaylı sorgulamasında ise hastanın şiddetli ağız kuruluğu tariflemesi üzerine hasta, romatoloji polikliniğine yönlendirilmiş. Kliniğimizde yapılan değerlendirmelerinde Schirmer testinde solda daha fazla olmak üzere ve her iki gözünde göz kuruluğu saptandı. Laboratuvar değerlendirmelerinde ANA 4+, SS-A değeri >;200 U/ml (normal 0-25U/ml), SS-B ise 3.2 U/ml (normal 0-25U/ml olarak saptandı. Diğer otoimmün markerları (anti Ds-DNA, Anti-Sm , p-anca, c-anca , c3, c4, rf , ccp) negatif olarak geldi. Yapılan minör tükrük bezi biopsisinde fokus skoru>1 ile uyumlu idi. Mevcut bulgular ve labratuar ile 2016 ACR/EULAR sınıflma kriterlerini karşılayan (schirmer iki gözde pozitif olması, SSA potitif olması, fokus skorunun 1 olması ile 7 puan almakta 4 ve üzeri primer SS tanısı için yeterlidir) [2,6] hasta pSS olarak değerlendirildi. Ek sistemik bulgu tespit edilmedi. Hastaya sikka semptomları ile ilgili genel öneriler ile hidroksiklorakin başlandı.

Tartışma

Primer SjS hastalarında ağız ve göz kuruluğuna bağlı semptomlar ön plandayken bu vakamız, ön planda beklenen semptomların dışında erken yaşta diş kayıpları ve sürekli kusma şikayetiyle başvurdu. Orofasiyal ve faringeal kas disfonksiyonu ve özofagus dismotilitesi de bildirilmiştir ve otonomik disfonksiyonun bir sonucu olarak gastrik boşalma gecikebilir [13] Ayrıca hastamız, hastalığın daha sık görüldüğü 40-60 yaş grubunun dışındaydı.[14]

SjS'de tükürük salgısındaki azalma bakteri ve mantar enfeksiyonlarında artışa sebep olmaktadır. Olgumuzda da olduğu gibi SjS'de azalmış tükürük salgısı oral floranın bozulmasına, diş çürümesine ve diş kayıplarının sebebi olabilir. Azalmış tükürük salgısı ve motilite sorunları, reflü, disfaji, hazımsızlık, konstipasyon gibi yaygın gastrointestinal şikayetlere neden olabilir. Yine hastamızın her yemek sonrası kusma ihtiyacı hissetmesi gastrik salgı ve motilite azalmasına bağlı olabilir.

Erken yaş diş kaybıyla gelen hastada ayırıcı tanıda ağız hijyeninde bozukluk, malnütrisyon, multiparite, metabolik, endokrinolojik, diğer otoimmün nedenler dikkate alınmalıdır. Olgumuzda diğer olası nedenler dışlanarak bağ dokusu hastalıkları yönünden değerlendirildi. Bu olgumuz ile erken diş kayıpları nedeniyle başvuran hastalarda diğer nedenler dışlandıktan sonra bağ dokusu hastalıklarının da akılda tutulması gerektiğine dikkat çekmeği amaçladık. SjS'de manifestasyonların çeşitliliği nedeniyle diş hekimliği de dahil olmak üzere multidisipliner işbirliğine gereksinim gösterebilir. SjS'de ağız ve diş sağlığında bozulma ilk semptomlardan olabileceği için diş hekimleri bu olgularla ilk karşılaşan hekimler olabilir ve artan farkındalık erken tanı şansı getirecektir.

KAYNAKLAR

1. Tomiak C, Dörner T. Sjögren-Syndrom. Aktuelle Aspekte aus rheumatologischer Sicht [Sjögren's syndrome. Current aspects from a rheumatological point of view]. Z Rheumatol. 2006 Oct;65(6):505-17; quiz 518-9. German
2. Baer AN, et al. Sjögren syndrome. In: Hocberg MC, Gravallese E,Silman A, Smolen J,Weinblatt M,Weisman M, eds. Rheumatology, 2. Volume. Chapter 147. 7th.ed Pledelphia: Elsevier; 2019. p . 1242-57
3. Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome. Lupus. 2018 Oct;27(1_suppl):32-35.
4. Dawson LJ, Fox PJ, Smith PM. Sjögrens syndrome- the non apoptic model of glanduler hypofonction. Rheumatology (Oxford). 2006;45(7):792-8
5. Argyropoulou OD, Valentini E, Ferro F, Leone MC, Cafaro G, Bartoloni E, Baldini C. One year in review 2018: Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2018 May-Jun;36 Suppl 112(3):14-26. Epub 2018 Jul 18.
6. Vivino FB. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. Clin Immunol. 2017 Sep;182:48-54.
7. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. Dtsch Arztebl Int. 2017 May 26;114(20):354-361.
8. Chuang CJ, Hsu CW, Lu MC, Koo M. Increased risk of developing dental diseases in patients with primary Sjögren's syndrome-A secondary cohort analysis of population-based claims data. PLoS One. 2020 Sep 18;15(9):e0239442.
9. Retamozo S, Akasbi M, Brito-Zerón P, Bosch X, Bove A, Perez-de-Lis M, Jimenez I, Soto-Cardenas MJ, Gandia M, Diaz-Lagares C, Viñas O, Siso A, Perez-Alvarez R, Yague J, Ramos-Casals M. Anti-Ro52 antibody testing influences the classification and clinical characterisation of primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2012 Sep-Oct;30(5):686-92. Epub 2012 Oct 17.
10. Harley JB, Sestak AL, Willis LG, Fu SM, Hansen JA, Reichlin M. A model for disease heterogeneity in systemic lupus erythematosus. Relationships between histocompatibility

antigens, autoantibodies, and lymphopenia or renal disease. Arthritis Rheum. 1989 Jul;32(7):826-36.
11. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Association of Anticentromere Antibodies With More Severe Exocrine Glandular Dysfunction in Sjögren's Syndrome: Analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Oct;68(10):1554-9.
12. Shen L, Suresh L, Lindemann M, Xuan J, Kowal P, Malyavantham K, Ambrus JL Jr. Novel autoantibodies in Sjogren's syndrome. Clin Immunol. 2012 Dec;145(3):251-5.
13. Imrich R, Alevizos I, Bebris L, Goldstein DS, Holmes CS, Illei GG, Nikolov NP. Predominant Glandular Cholinergic Dysautonomia in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheumatol. 2015 May;67(5):1345-52.
14. Witte T. Sjögren-Syndrom [Sjögren's syndrome]. Z Rheumatol. 2019 Aug;78(6):511-517. German.

[SS-13]

A151 ODN Oligonükleotidini Kullanılarak Kemik İliğinden Türevlenen Makrofajın M2 Fenotipine Dönüştürülmesi

Melis ÇELİK[1,2,3], Gözde ARSLAN[1,2,3], Gökçen GÜVENÇ BAYRAM[6], Fatmanur DÜNDAR[1,2,3], Ezgi YUMUŞAK[2,5], Mehmet KARAÇAY[1,2,3], Salih Haldun BAL[1,3], Diğdem YÖYEN ERMİŞ[1,3], İhsan GÜRSEL[7], Ahmet AKKOÇ[5], Murat YALÇIN[3,6], Haluk Barbaros ORAL[1,3]
1.Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, Türkiye
2.Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Türkiye
3.Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Birimi (DENHAB) , Türkiye
4.Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Raşit Durusoy Kan Merkezi,Türkiye
5.Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı , Türkiye
6.Dokuz Eylül Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı , Türkiye
7.Dokuz Eylül Üniversitesi İzmir Biyotıp Ve Genom Merkezi, Türkiye

Giriş: A151 ODN memeli telomerlerinde yüksek frekansta bulunan tekrarlayan öğeleri taklit etmek için tasarlanmış dört TTAGGG motifinden oluşur. Telomerik DNA, makrofajların, dendritik hücrelerin, B hücrelerinin ve T hücrelerinin çoklu alt gruplarının aktivasyonunu ve farklılaşmasını inhibe eder . A151, fosfo-STAT3'ün negatif düzenleyicisi olan SOCS3'ün oluşumunu bloke ederek Th17 hücrelerinin oluşumunu destekler. M2 tip makrofajlar IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler varlığında oluşum gösterir ve doku onarımı ve enflamasyonun sonlandırılmasında görev alırlar. Çalışmamızda A151 ODN kullanılarak kemik iliğinden türevlenen makrofajların CD80 ve CD86 seviyeleri baskılanarak M2 fenotipine dönüştürülmesi ve bunun otoimmün hastalıklarda teröpotik tedavi yöntemi olarak kullanılması amaçlanmaktadır.
Gereç ve yöntem:C57BL/6 ve Balb/c farelerinden kemik iliği izolasyonu yapıldı. GM-CSF ve IL-4 ile 2 günde bir uyarım yapıldı. 7 günün sonunda flaska yapışan makrofajların 6 kuyulu plağa ekimi yapıldı. Daha sonra üzerine A151 ODN isimli immünsüpresif oligonükleotid eklendi ve IFN-gama ile uyarımı yapıldı. Bir gün bekletildikten sonra akış sitometrisinde CD80 ve CD86 ekspresyon seviyelerine bakıldı.
SONUÇ: C57BL/6 ve BALB/C farelerinden elde ettiğimiz kemik iliğinden türevlenen makrofajların A151 ODN isimli oligonükleotid eklendikten sonra CD80 ve CD86 ekspresyon seviyelerinde azalma olduğu ve uyarıcılık kapasitesinin azalabileceği belirlenmiştir. Daha sonraki çalışmalarda A151 ile baskılayıcı fenotipe dönüştürülmüş makrofajlar kollajen ile indüklenmiş artirit modelinde tedavi etme potansiyeli yönünde araştırılacaktır.
Referans: Bayik D, Gursel I, Klinman DM. Structure, mechanism and therapeutic utility of immunosuppressive oligonucleotides. Pharmacol Res. 2016 Mar;105:216-25. doi: 10.1016/j.phrs.2015.11.010. Epub 2016 Jan 15. PMID: 26779666; PMCID: PMC6417099.

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi BAP (Proje No: TYL-2023-1381) tarafından desteklenmiştir.

E-POSTERLER

(ALFABETİK SIRALANMIŞTIR)

[PS-01]

SAPHO olgusu

Andaç Komaç
Aydın Devlet Hastanesi, Aydın, Türkiye

GİRİŞ: SAPHO (sinovit- akne- püstülosis- hiperostozis- osteitis) sendromu kemik, eklem ve deri tutulumuyla seyreden, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık sternum, kosta ve klavikulalarda hiperostoz ve sinovit ile göğüs ön duvarı (%67) tutulumu görülür(1). Aksiyel ve periferik eklem tutulabilir. Sakroiliak eklem tutulumu %13-52 sıklıkta görülebilmektedir(2). Cilt tutulumu psoriasis benzeri tutulumlar (palmoplantar püstüloz, püstüler psoriazis), akne konglobata, akne fulminans, süpüratif hidradeniti içerir. SAPHO tanısı ile takip edilen olgu sunulmuştur.

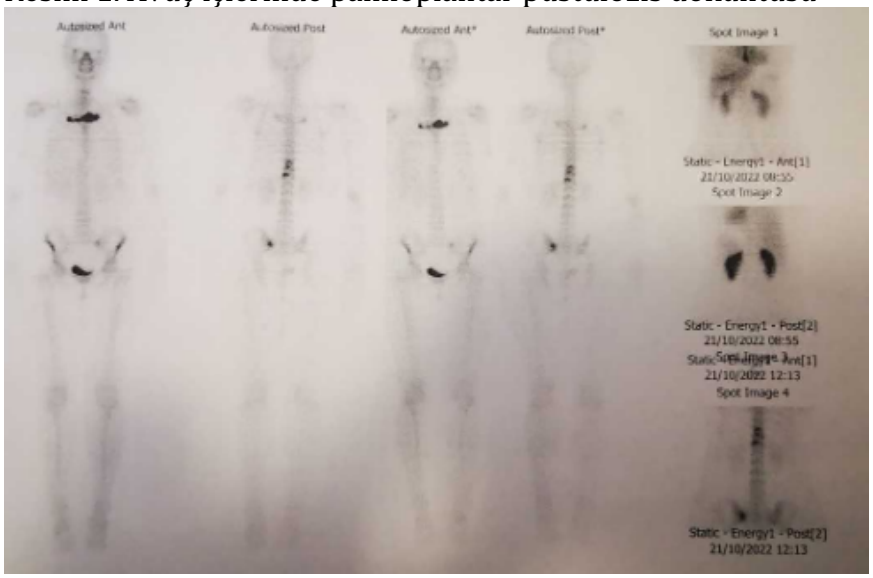
OLGU:40 yaş kadın hasta yaklaşık 1 yıldır olan sırt ve göğüs ağrıları avuç içerisinde döküntü yakınması ile başvurdu. Daha önce dermatoloji hekimi tarafından değerlendirilen hastada egzama veya psoriasis olabileceği söylenmiş. Sırt ağrıları sebebi ile fibromiyalji düşünülerek duloksetin tedavisi başlanmış. 1,5 yıl önce sol sternoklavikular eklem bölgesinde şişlik olması sebebi ile dahiliye hekimi tarafından steroid tedavisi uygulanmış. Sırt ağrısı yakınması ile başvurduğu acil serviste yapılan tetkiklerinde akut faz değerlerinde yükseklik saptanması üzerine romatolojiye yönlendirilmiş. Hastanın romatolojik sorgulamasında sabahları daha fazla olan bel ve sırt ağrıları mevcuttu. Yarım saat süren sabah tutukluğu tariflemekteydi. Avuç içlerindeki püstüler döküntü dışında döküntüsü yoktu (Resim-1). Tekrarlayan oral aft, genital ülser, derin ven trombozu, bağırsak semptomları, periferik artriti yoktu. Fizik muayenesinde torakal bölge ve sol sternoklaviküler bölgede hassasiyet saptandı. Kalça hareketleri doğal, el yer mesafesi 5 cm idi. Hastaya SAPHO ön tanısı ile kemik sintigrafisi çekildi. Sintigrafi sonucu torakal 10.11.12. vertebralarda, sternumda her iki klavikulaya uzanan, sol sakroiliak eklemde artmış osteoblastik aktiviteler mevcuttur. Sintigrafik görünüm SAPHO sendromunu düşündürmektedir şeklinde raporlandı (Şekil-1). Laboratuar tetkiklerinde CRP 15mg/L, sedimentasyon 20mm/s, RF negatif, Anti-CCP negatifti. Hastaya metotreksat 15mg/hafta, metilprednisolon 4 mg/gün tedavisi başlandı. Aksiyel semptomları için NSAİİ verildi. Takipte akut faz değerleri normale döndü. Püstüler lezyonları geriledi sternoklavikular bölgedeki ağrısı azaldı. Aksiyel bulgular NSAİİ ile kontrol altında seyretmektedir.

TARTIŞMA:

SAPHO sendromu önceleri seronegatif spondiloartropatilerin (SPA) bir alt grubu olarak tanımlanmıştır. Daha sonra farklı bir antite olarak kabul edilmiştir. Yine de psoriasis benzeri lezyonlar, seronegatif karakter, aksiyel ve periferal tutulum, enfeksiyonlar ile olan ilişki SPA'lar ile benzerlik göstermektedir. HLA-B27 ile ilişkisi net olarak gösterilememiştir (3). SAPHO sendromunun tedavisi semptomatiktir. NSAİİ'ler, kortikosteroidler, kolşisin, sulfasalazin, metotreksat, antibiyotikler, bifosfanatlar ve tümör nekrozis faktör-α inhibitörlerinin de içinde bulunduğu çeşitli ilaçlar tedavi amacıyla kullanılmaktadırlar (4). Yapılmış kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Hastaların tutulum paternine göre tedavi seçimi yapılmaktadır.



Resim 1. Avuç içlerinde palmoplantar püstülozis döküntüsü



Şekil 1. Torakal 10.11.12. vertebralarda, sternumda her iki klavikulaya uzanan , sol sakroiliak eklemde artmış osteoblastik aktiviteler mevcuttur

KAYNAKLAR:

1.Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, Roux S, Palazzo E, Silbermann-Hoffman O et al. SAPHO Syndrome: A Long-TermFollowupStudy of 120 Cases. Semin ArthritisandRheum, 1999; 29:159-71.

2.Van Doornum S, Barraclough D, McColl G, Wicks I. SAPHO: RareorJust Not Recognized? Semin in ArthritisandRheum2000 ;30:70-7.

3.Brandsen RE, Dekel S. SAPHO Syndrome. Dermatology 1993:186:176-80.

4. Aslan Özçakar B, Kutlay S SAPHO SYNDROME. Turkiye Klinikleri J PM&R. 2003;3(3):107-16

[PS-02]

Erişkinlerde Still hastalığı

Ayşegül Avcu
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Still hastalığı erişkinlerde görülen ateş,artrit,tipik somon rengi döküntü ile karakterize nedeni bilinmeyen inflamatuar bir hastalıktır.Tanısı enfeksiyon, malignite veya başka inflamatuar hastalık varlığı dışlanarak konulur.Bu olguda NSTEMI ile hastane yatışı sırasında tanı alan Still hastalığı vakasını sunmaya amaçladık.

Olgu:44 yaşında erkek hasta döküntü,ateş,artralji nedeniyle tetkik edilip antibiyotik tedavisi kullanmasına rağmen şikayetlerinde gerileme olamayan hasta göğüs ağrısı ile acil başvurusu olmuş.NSTEMI tanısıyla anjiografi yapılıp koroner arterlerde ileri derecede darlık saptanması üzerine bypass kararı alınmış.Hastanın preop servis yatışında sebat eden ateş ve akut faz yüksekliği olması üzerine yapılan değerlendirmede enfeksiyon ve malignite bulgusu saptanmadı.3 haftadır sebat eden ateşe eşlik eden artralji,makülopapüler gövdede döküntü saptandı.Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz, crp 125 mg/l,ferritin 31.000 iu/l ,transaminazlarda 2 kat yükseklik,böbrek fonksiyonları normaldi.Hastaya ön planda erişkin still hastalığı düşünelerek yeni akut koroner sendrom öyküsü nedeniyle tedavi düşük doz steroid ve anakinra olarak başlandı.MAS'ı destekleyecek bulgu yoktu.Klinik ve laboratuvar yanıt alınan hasta takip edilmektedir.

Sonuç: Preklinik çalışmalarda IL-1 antagonistlerinin akut koroner sendromda faydalı etkileri gösterilmiştir.Yeni akut koroner sendrom geçirmiş,yüksek doz steroid ve DMARD kullanılamayan hastalarda IL-1 antagonistleri ilk sıra tedavi olarak düşünülebilir.

[PS-03]

Transvers Myelit ile Prezente Olan Sistemik Lupus Eritematozuslu Hasta Olgu Sunumu:

Bilgin Karaalioğlu[1], Fatih Yıldırım[1], Melek Yalçın Mutlu[1], GamzeAkkuzu[1], Duygu Sevinç Özgür[1], Rabia Deniz[1], Cemal Bes[1]
1 Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği

GİRİŞ: Lupus miyeliti, sistemik lupus eritematozusun (SLE) nadir fakat ciddi bir komplikasyonudur. Transvers miyelit (TM), üç veya daha fazla bitişik omurilik segmentini içerdiğinde longitudinal ekstensif transvers miyelit (LETM) olarak adlandırılır. LETM ile prezente olan bir SLE olgusunu sunuyoruz.

OLGU: 49 yaşında kadın hasta. 2 ay önce ellerde ani başlayan uyuşma şikayeti ile nöroloji bölümüne başvurmuş. MR değerlendirmesinde C1-T3 ve T8-9 düzeylerinde kordu uzun segment tutan heterojen intensitede ve belirgin kontrastlanması olmayan lezyonlar görülmüş ve BOS incelemeleri ile hastada LETM tanısına varılmış. Hasta el küçük eklemlerinde poliartrit olması ve ANA 1/32000 benekli saptanması üzerine romatoloji bölümüne yönlendirilmiş. Hastanın kliniğimizdeki ilk değerlendirilmesinde nöropsikiyatrik tutulum lehine değerlendirilebilecek belirgin ajitasyon hali mevcuttu. Yapılan tetkiklerde anti ds DNA pozitif, C3 ve C4 düşük, hb 9,7 gr/dl, direkt coombs pozitif, LDH yüksek, total bilirubin yüksekliği ile hemolitik anemi tablosu olan hastaya SLE ilişkili transvers myelit tanısı düşünülerek 7 gün IV pulse metilprednizolon ardından IV 1 gr siklofosfamid ve 5 gün IVIG tedavileri verildi.

TARTIŞMA : LETM, SLE'nin başlangıç özelliği olabilir veya hastalığın seyri sırasında daha sonra ortaya çıkabilir. Nörolojik semptomlarla başvuran hastalarda eşlik eden diğer sistemik bulgular da varsa altta yatan romatolojik hastalıkların araştırılması önemlidir.



[PS-04]

Ankilozan spondilitte bilateral kronik posterior üveit ile seyreden tedaviye dirençli olgu

Bülent Akyüz[1]
[1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, FTR Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Amaç: Ankilozan spondilit(AS) primer olarak sakroiliak eklemleri, omurga ve tendonları etkileyen kronik inflamatuvar, sistemik romatizmal bir hastalıktır. Akut anterior üveit (AAÜ) en sık görülen eklem dışı tutulumdur. Tutulum yerine göre ön, orta, arka ve panüveit olarak isimlendirilir. Bu olgu sunumuyla AS'li bir hastada en sık görülen göz tutulumu olan ve genelde tedaviye iyi yanıt veren unilateral AAÜ'den farklı olarak, biyolojik tedaviye dirençli seyreden bilateral kronik rekürren üveit ve retinal tutulum gösteren zor vakalar olabileceğine de değinmek istedik.
Olgu: 36 yaşında kadın hasta. 2016 yılında 3 aydan uzun süredir devam eden inflamatuar bel, kalça ve topuk ağrısı şikayetiyle başvurmuş. Hastanın değerlendirilmesinde sakroiliak kompresyonda testi pozitif, schober testi 2,5 cm, sakroiliak grafide bilateral grade III sakroileit ile uyumlu grafi bulguları, akut faz yüksekliği, öyküde erkek kardeşte AS ve HLA-B27 pozitifliği olan hastaya 'Ankilozan spondilit' tanısı ile indometazin 25 mg 3*1, sülfasalazin 500 mg 2*2 başlanmış. Takiplerinde hastanın şikayetlerinin devamı etmesi üzerine, çekilen manyetik rezonans görüntülemede bilateral akut sakroileit ile uyumlu kemik iliği ödemi saptanması ve hastalık aktivitesinin yüksek seyretmesi nedeni ile NSAİD değişikliği yapılıp, biyolojik ilaç tedavi hazırlığı yapımış. Hastaya Mayıs 2017'te adalimumab 40 mg/2hafta başlanmış. Etkisizlik ve ek NSAİD ihtiyacı nedeni ile Eylül 2017'te etanercept 50 mg/hafta başlanmış. Şubat 2018'de sağ gözde hiperemi, fotofobi, ağrı şikayeti ile göz hastalıklarına konsülte edilen hastada fundusta bilateral vitrit, vaskülitik değişikler tespit edilmesi üzerine sistemik tedavi olarak metilprednizolon 48 mg/gün ve azatiopürin 100 mg başlanmış. Gastrointestinal intolerans nedeni ile azatiopürin kesilmiş. Hasta göz hastalıklarına konsülte edilip etanerceptten infliksimab tedavisine geçilmiş. İnfliksimaba bağlı anaflaktik reaksiyon gelişen hastanın bu süreçte posterior üveit atakları devam ettiğinden, çekilen OCT(optik koherenstomografi) görüntülemede bilateral vasküler sızdırma, kronik rekürren posterior üveit ve sekel vaskülitik değişiklikler saptanması nedeni ile sertolizumab 200mg*2 yükleme dozu subkutan başlandı. Hasta bu süreçte metilprednizolon tedavisine devam etti sertolizumab pegol tedavisi ile eklem yakınmaları olmayan hastaya göz tutulumunun devam etmesi nedeni ile mikofenolat mofetil tedavisi planlandı.
Sonuç: Özellikle HLA B27 pozitifliği olan ankilozan spondilitte göz tutulumu en sık AAÜ şeklinde olup, genelde tedaviye iyi yanıt vermektedir. Tedavi sonrası sekel değişiklikler beklenmemektedir. Olgumuzda olduğu gibi nadiren literatürde bildirilmiş biyolojik tedavi ve immunsupresif tedaviye rağmen görme kaybına yol açabilecek kronik rekürren, gözün posterior segmentin tutulduğu şekilleri olabilmektedir. Böyle vakalarda multidisipliner yaklaşım ve yakın takip, hastalık seyri açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, posterior üveit

[PS-05]

Sjögren Hastalığı ile İlişkili Fibriler Glomerulonefriit: Olgu sunumu

Duygu Sevinç Özgür, Gamze Akkuzu, Melek Yalçın Mutlu, Fatih Yıldırım, Bilgin Karaalioğlu, Mustafa Erdoğan, Burak İnce, Cemal Bes
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul

Giriş: Sjögren hastalığında en sık görülen renal tutulum şekli tübülointertisyel nefrittir. Ancak hastalık ile ilişkili kriyoglobulinemiye sekonder membranoproliferatif nefrit veya distal renal tübüler asidoz da görülebilir. Fibriler glomerulonefrit nadir görülen bir nefropati türüdür. Otoimmun hastalıklar (Crohn hastalığı, Graves hastalığı, sistemik lupus eritematozus, idiyopatik trombositopenik purpura), diyabetes mellitus veya malignite seyrinde fibriler glomerulonefrit görülebileceği bilinmektedir. Sjögren hastalığına bağlı fibriler glomerulonefrit ise günümüze kadar tek bir vakada bildirilmiştir. Burada, fibriler glomerulonefrit tespit ettiğimiz Sjögren hastalığı tanılı 38 yaşında bir kadın hasta sunuyoruz.

Olgu: 38 yaşında kadın hasta, el bileği, ayak bileği ve dizlerde ağrı yakınması ile başvurdu. Hastanın bilinen sjögren hastalığı tanısı vardı ve 6 yıl önce 24 saatlik idrarda 2.4 gr/gün proteinüri saptanması üzerine renal biyopsi yapılmış ve C3 glomerulopatisi, fibriler glomerulonefrit tanısı konulmuştu. Ağız ve göz kuruluğu yakınması olan hastanın ANA granüler paternede 4+, Anti SSA ve Anti SSB pozitif görülmüş. Hasta Sjögren hastalığı ve fibriler glomerulonefrit olarak değerlendirilerek hidroksiklorokin 400 mg/gün ve mikofenolat mofetil 2 gr/gün tedavileri başlanmış. Ancak hasta verilen ilaçları 1 yıl kadar kullanmış ve sonra kesmiş. 1 ay önce kreatinin 1.7 mg/dl saptanan hastanın 24 saatlik idrarda 4219 mg/L proteinüri saptanmış. Bu dönemde sedim CRP 63 mg/L (0-5 mg/L), sedimantasyon 70 mm/h saptanmış. Renal biyopsi tekrarlanmış. Renal biyopsi immunfloresan incelemesinde 20 adet glomerülden 4 tanesi global sklerotik, sklerotik olmayan glomeruller irileşmiş, mezangiyal alanda fibriler tarzda belirgin genişlemiş, glomeruler ve mezengial alanda homojen granuler tarzda, 3 glomerülda IGG, 3 glomerülde c3, 3 glomerülde kappa, 3 glomerülda lamda birikimi gözlenmiş ve patolojik incelemenin sonucunun fibriler glomerulonefrit ile uyumlu bulunduğu raporlanmıştı. Hastaya metilprednisolon 40 mg/gün tedavisi başlanmış ve kliniğimize ileri inceleme için yönlendirilmişti. Sjögren hastalığına bağlı kuru göz açısından yapılan göz muayenesinde schirmer 1/1 mm, gözyaşı kırılma zamanı 3 saniye bulundu. Kliniğimizde bakılan ANA 1/10000 benekli pozitif, Anti SSA ve Anti SSB pozitif, Anti dsDNA negatif, C3 0.086 gr/L (N: 0.9-1.8), C4 düzeyi normal, CRP 1 mg/L, sedimantasyon 16 mm/h tespit edildi. Kriyoglobulin negatifti. Hastaya Sjögren hastalığı ile ilişkili fibriler glomerulonefrit tanısı ile 32 mg/gün metilprednizolon, hidroksiklorokin 200 mg/gün ve mikofenolat mofetil 2 gr/gün tedavisi başlandı. 1 ay sonraki poliklinik kontrolünde kreatinin 1.56 mg/dl, 24 saatlik idrarda protein 4180 mg/L gün saptandı.

Tartışma: Fibriler glomerulonefrit oldukça nadir görülür ve insidansı <%1'dir. Ortalama 20 nanometre çapında dallanmayan fibrillerin mezengiyum ve glomerüler bazal membranda birikmesi ile oluşur. Fibriller, daha çok glomerüllerle sınırlıdır ve IgG, C3, kappa ve lambda için immunfloresanda yoğun boyanır, bu da fibrillerin bir antikor ve antijen kompleksinden oluştuğunu gösterir. Kongo kırmızı ile boyanmaması amiloidozdan, fibrillerin çapı ve içi boş çekirdekleri olan mikrotübüllerinin olması sebebi ile immuntaktoid glomerulopatiden ayrılır.

Nadir görülen kriyoglobulinemik glomerülonefrit vakaları, fibriler glomerulonefrit ile aynı ultrastrüktürel görünüme sahip fibriller oluşturur; bu sebeple fibriler glomerulonefrit tanısını koymadan önce dolaşımdaki kriyoglobulin düzeyine bakmak gerekir. Fibriler glomerulonefritin prognozu kötüdür, olguların yarısı 2-4 yıl içinde son dönem böbrek yetersizliğine ilerler. Glukokortikoid tedavi tek başına ya da rituksimab, sikofosfamid gibi ilaçlarla kombine edildiğinde tedavi yanıtları oldukça farklı olabilmektedir.

•

[PS-06]

Malignite ile Arasında 5 yıl Olan Tekrarlayıcı Seronegatif Pitting Ödemli Simetrik Sinovit Sendromu (RS3PE) Olgu Sunumu

Eda Mavi[1], Tahir Saygın Öğüt[2], Mine Nokay[2], Funda Erbasan[2], Veli Yazısız[2] [1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANTALYA, [2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, ANTALYA

Giriş:
Tekrarlayıcı Seronegatif Pitting Ödemli Simetrik Sinovit Sendromu (RS3PE) polimiyalji romatika veya amiloidozis gibi hastalıklarla ilişkili olabilmektedir.
1,2]. Bu olgu sunumunda akciğer adenokanser teşhisinden 5 yıl önce ellerde ödem ile başvurup seronegatif romatoid artirit (RA) ile takibe alınan ve malignite tanısından 2 yıl sonra tekrar nüks gelişen RS3PE olgusunu sunmaktayız.
Olgu
81 yaşında erkek hasta 3-4 ay önce başlayan her iki el ve ayağında simetrik, şiddeti giderek artan ağrı ve şişlik şikayeti ile başvurdu. Şikayetleri ağrı kesicilere yanıtsızdı ve sabah tutukluğu eşlik ediyordu. Tıbbi öyküsünde 2015 yılında el sırtında ödem ve eklem ağrısı şikayetleri ile dış merkeze başvurduğu öğrenildi. O dönemde seronegatif RA tanısı ile tedavi başlandığı ve bir süre metotreksat ve prednol tedavileri aldığı öğrenildi. Takipleri ve tedavi kullanımı düzensiz olan hasta bu şikayetlerinden 5 yıl sonra kemik metastatik akciğer adenokanser teşhisi aldığı, bu nedenle de çoklu sıra kemoradyoterapi tedavileri aldığı görüldü. 3 basamak kemoterapi sonrasında beyin metastazı saptanan hasta tümörde EGFR mutasyonu pozitif olması nedeniyle hedefe yönelik tedavi (erlotinib) başlanmış.11 aydır erlotinib almakta ve onkolojik açıdan stabil hastalık olarak takip edilmektedir. Hasta onkolojik ilk tanıdan iki yıl (ilk tanıdan 7 yıl sonra) sonra polikliniğimize her iki el ve ayakta diffüz şişlik ve ağrı şikayetleri ile başvurdu.
Fizik muayenesinde el bilekleri, metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal eklemlerinde ve ayak bileklerinde yaygın hassasiyeti vardı. Hastanın sol el ve her iki ayak dorsal yüzünde godeth bırakan diffüz ödem tespit edildi [Figür 1]. Laboratuvar tetkiklerinde; tam kan sayımında hemoglobin düzeyi 9.2 gr/dl olduğu, biyokimya tetkiklerinde ise incelemelerinde C-reaktif protein düzeyi 64 mg/dl ve sedimentasyon hızı 29 mm/saat idi. Geçmiş tetkiklerinde yapılan immünolojik markerları negatifti. Radyolojik incelemelerde el grafilerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı.
Bu bulgular ışığında, olgu RS3PE sendromu olarak değerlendirildi. 8 mg/gün dozunda prednizolon başlandı. 2 hafta sonra ki kontrolünde her iki ayaktaki ve sol eldeki ödeminin ve eklem hassasiyetlerinin tamamen gerilediği görüldü [figür 2]. Akut faz reaktan düzeylerinin de normal sınırlara geldiği görülüdü.

Figür 1: İlk başvuruda sol el ve her iki ayakta godeth bırakan ödem



Figür 2: Kısa süreli düşük doz steroid tedavisi sonrası el ve ayak ödeminde belirgin regresyon izlenmektedir.



Tartışma

RS3PE sıklıkla akut, simetrik, poliartiküler bir tutulum sergileyen ve hastalık için tipik sayılabilecek el-ayak dorsal yüzeylerinde godeth bırakan ödem ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. RS3PE'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeylerinin kontrollerden yüksek bulunması, bu faktörün hastalıkta vasküler permabiliteyi etkileyerek sinoviyal inflamasyonu tetikleyebileceğini düşündürmüştür [3]. RS3PE olgularında yapılan gözlemsel çalışmalar, malignite sıklığının normal populasyona göre beklenenden yüksek olduğunu göstermektedir. Neoplazili RS3PE hastaları için, RS3PE'de altta yatan malignitenin tedavisi önemli olabilir. Bu hastaların prognozu altta yatan malignitelere bağlı olabilir. Bizim olgumuz metastatik hastalık olmasına rağmen kısa süreli düşük doz steroid tedavisine çok iyi yanıt vermiştir.

Genelde romatolojik paraneoplastik sendromlar malignite gelişiminden 2 yıl önce/sonra görülmesi beklenmektedir. Ancak bu olguda primer onkolojik tanıdan 5 yıl önce seronegatif romatoid artirit tanısı konulması ve onkolojik açıdan stabil hastalık olarak takipte iken RS3PE'nin nüks etmesi nedeni ile ilginçtir.

Kaynaklar:

1. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastik romatolojik sendromlar. Curr Opin Rheumatol. 2013;25:44–9
2. YemlikB,SchettG.Romatolojideparaneoplastiksendromlar.NatRev Romatol. 2014;10:662–70.
3. ArimaK,OriguchiT,TamaiMveark.Vaskülerendotelyalbüyümefaktörüilişkili bozukluk olarak ortaya çıkan RS3PE sendromu. Ann Rheum Dis. 2005;64:1653– 5.

[PS-07]

Herediter Anjioödem Tanısı ile İzlenmekte Olan Hastada Sistemik Lupus Eritematozus Ve Antifosfolipid Antikor Sendromu Birlikteliği

Filiz Sadi Aykan[1], Recep Evcen[1], Şevket Arslan[1]

[1] Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji-İmmünoloji Bilim Dalı, Konya/Türkiye

Giriş ve amaç

Herediter anjiyoödem (HAE), ürtiker veya kaşıntı olmaksızın tekrarlayan anjiyoödem ile karakterize kalıtsal bir hastalık olup en sık görülen tipi C1 esteraz inhibitör eksikliğine (C1-INH-HAE) bağlı görülen Tip 1 HAE'dir. En sık sistemik lupus eritematozus (SLE) olmak üzere otoimmün hastalıkların normal popülasyondakinden daha fazla görüldüğü bilinmekle birlikte altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Biz geç yaşta HAE tanısı almış, takibinde SLE, antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) ve akciğer kanseri gelişen bir olgumuzu paylaştık.

Olgu

Hastamız 59 yaşında erkek. Daha önceye ait panik atak ve derin ven trombozu olan hastanın ilk kez 56 yaşında iken ellerde şişlik şikayeti başlamış. 1 yıl içerisinde vücudunun çeşitli yerlerinde şişlikler olmaya devam etmiş. Erkek kardeşinin kız çocuğunda herediter anjioödem (HAE) tanısı olması nedeniyle alerji immünoloji polikliniğimize başvurdu. Kliniği ve aile öyküsü olması üzerine bakılan C4, C1 esteraz inhibitörü ve fonksiyonunun düşük saptanması üzerine HAE tanısı konuldu (C4: 0,0688, C1 Esteraz İnhibitör Düzeyi: 7.45 (18-40), C1 Esteraz İnhibitör Fonksiyonu: < 8 (%70-130)). Atak dönemlerinde C1 esteraz inhibitörü verilerek takip edildi.

Tanıdan 1 ay sonra baş dönmesi, halsizlik şikayeti ile acil servise başvuran hastanın Hb:4.4 g/dL saptanması üzerine hematoloji tarafından tetkik edilerek otoimmün hemolitik anemi tanısı konuldu. Tetkikleri sırasında ANA , AntiDsDNA pozitifliği saptanması üzerine romatoloji tarafından değerlendirildi. Geçirilmiş DVT öyküsü olan hastaya anti kardiyolipin antikor pozitifliğide saptanması üzerine sistemik lupu eritematozus (SLE), antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) ve SLE'ye bağlı hemolitik anemi tanısı konarak pulse steroid, azatioprin, hidroksiklorokin ve antikoagülan tedavi başlandı. Tanı sırasında immünoglobulinleri normal saptandı. Ritüksimab tedavisi planlanan hastanın pnömonisi olması nedeniyle tedavisi ertelendi. Stabil dönemde ritüksimab başlanan hastanın takibinde tekrarlayan pnömonileri ve ciltte zona enfeksiyonu gelişti. Alerji-İmmünoloji polikliniğinde immün yetmezlik açısından değerlendirildi. IgG, IgM, CD19, switched memory B, CD4 düzeylerinde düşüklük saptandı. Ritüksimab tedavisine sekonder immün yetmezlik düşünüldü. Aktif enfeksiyonu olmayan hastaya takip önerildi. Takipleri sırasında sol alt lobda 35x33 mm'lik lezyon saptandı. PET ve bronkoskopik ileri tetkikler sonucunda metastatik squamoz hücreli akciğer kanseri tanısı konarak onkoloji takibine alındı. Tanıdan 1 ay sonra pnömosepsis gelişmesi sonrası yoğun bakım ihtiyacı olan hasta exitus oldu.

Sonuç:

Herediter anjiyoödem (HAE), ürtiker veya kaşıntı olmaksızın tekrarlayan anjiyoödem ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. En yaygın HAE türleri, C1 esteraz inhibitörünün (C1-INH-HAE) eksikliği veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır. C1-INH-HAE'de plazma kontakt sistemin aktivasyonu sonucu aşırı üretilen bradikinine bağlı, vasküler geçirgenlikte artış ve

cilt, gastrointestinal sistem ve solunum yolu dahil vücudun çeşitli bölgelerinde tekrarlayan lokalize ödemler görülür (1).

Literatürde, HAE ve buna eşlik eden otoimmün hastalıklara ilişkin birkaç rapor bulunmaktadır. SLE, C1-INH-HAE'li hastalarda en sık görülen otoimmün hastalıklardan biridir (2) . C1-INH-HAE'li hastalarda SLE'nin patogenezi şu anda belirsizliğini korumakla birlikte, C4 ve diğer erken kompleman bileşenlerindeki azalma, SLE riskinin artmasıyla ilişkilendirilebilir (3). Ancak literatür gözden geçirildiğinde, malignitenin HAE popülasyonunda daha yaygın olup olmadığını değerlendiren herhangi bir yayınlanmış çalışma tespit edilememiştir. Bu vaka ile daha sonra SLE, AFAS ve metastatik akciğer kanseri tanısı alan C1-INH-HAE'li bir hasta sunulmuştur.

Kaynaklar

1. Ushio Y, Wakiya R, Kameda T, Nakashima S, Shimada H, Mansour MMF, Kato M, Miyagi T, Sugihara K, Mino R, Mizusaki M, Ibuki E, Kadowaki N, Dobashi H. Systemic lupus erythematosus with various clinical manifestations in a patient with hereditary angioedema: a case report. Allergy Asthma Clin Immunol. 2022

2. Levy D, Craig T, Keith PK, Krishnarajah G, Beckerman R, Prusty S. Co-occurrence between C1 esterase inhibitor deficiency and autoimmune disease: a systematic literature review. Allergy Asthma Clin Immunol. 2020

3. Carpenter CB, Ruddy S, Shehadeh IH, Müller-Eberhard HJ, Merrill JP, Austen KF. Complement metabolism in man: hypercatabolism of the fourth (C4) and third (C3) components in patients with renal allograft rejection and hereditary, angioedema (HAE). J Clin Invest. 1969

[PS-08]

Periorbital Ödem ve Dizlerde Artrit ile Başvuran Bir Hastada Anti PM/SCL Antikor Pozitifliği: Olgu Sunumu

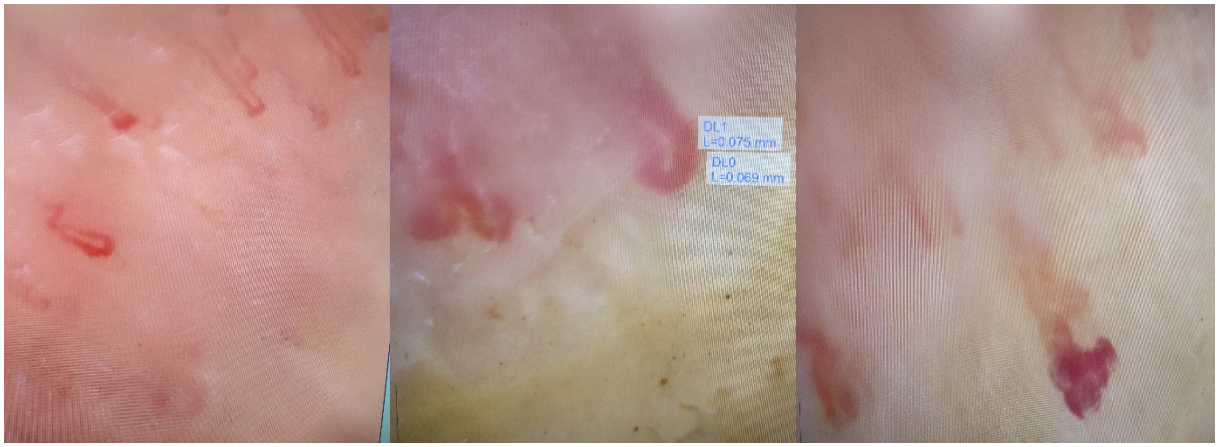
Gamze Akkuzu, Duygu Özgür, Bilgin Karaalioğlu, Rabia Deniz, Fatih Yıldırım, Cemal Bes
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği

GİRİŞ: Sistemik skleroz (SSc), deri ve iç organların fibrozu, mikrovaskülopati ve otoantikor pozitifliği ile karakterize bir bağ doku hastalığıdır. SSc'de farklı klinik ve prognostik özelliklerle ilişkili otoantikorlar bildirilmiştir. Anti PM/SCL antikorlarının miyozit, interstisyel akciğer hastalığı, artrit, raynaud ve disfaji dahil olmak üzere bir dizi klinik bulgu ile ilişkisi tanımlanmıştır. Periorbital ödem ve artrit ile başvuran ve anti PM/SCL antikoru saptadığımız bir olguyu sunuyoruz.

OLGU: 38 yaşında kadın hasta, 5 ay önce başlamış olan; her iki dizde şişlik ağrı, kollarda ve bacaklarda çabuk yorulma, yüzde özellikle göz çevresinde şişlik yakınmaları ile başvurdu. Hastada; periorbital ödem, raynaud, sklerodaktili, bilateral dizlerde artrit mevcuttu. Kapilleroskopide aktif skleroderma paterni mevcuttu (Resim 1). ANA nükleolar paternde 1:100 000 titrede pozitif, anti Sm/RNP pozitif, anti PM/SCL pozitif saptandı. CK 293 U/L (<170) olup artmıştı. Solunum fonksiyon testinde FVC %81 DLCO %36 saptandı. Toraks Bilgisayarlı Tomografide (BT), her iki akciğer alt loblarında subplevral yerleşimli retiküler dansite artışları mevcuttu (Resim 2). Hastanın mikofenolat mofetil, düşük doz steroid ve nifedipin ile; artritleri gerilemiş, raynaud yakınması azalmış olarak takibine devam edilmekte.

TARTIŞMA: Anti PM/SCL antikorlu SSc hastalarının daha genç yaşta olma ve anti PM/SCL negatif hastalara kıyasla önemli ölçüde daha sık sınırlı kutanöz tutulum, miyozit, pulmoner fibrozis ve kalsinozise sahip olma eğiliminde oldukları düşünülmektedir. Bu hastaların takibinde özellikle iskelet kası tutulumu ve interstisyel akciğer hastalığı açısından dikkatli olunması önemlidir.

ANAHTAR KELİMELER: Anti-PM-Scl antibody, myositis, systemic sclerosis, interstitial lung disease, arthritis.



Resim 1. Kapilleroskopi: sayıca azalma, dev kapiller ve kanama odaklarının görüldüğü aktif skleroderma paterni



Resim 2. BT'de her iki akciğer alt loblarının posterior kesimlerinde subplevral yerleşimli retiküler dansite artışları

[PS-09]

Sistemik Lupus Eritematozus'a sekonder gelişen dirençli Antifosfolipid Sendromu

Gizem Pire, İlker Yalçın, Neşe Çabuk Çelik, Hatice Şeyma Eren, Arif Babayiğit, Zeliha İşler, Ali Şahin
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Sivas

İki gündür sağ üst kadranda karın ağrısı ve efor dispnesi şikayetleriyle romatoloji polikliniğe başvuran 24 yaşında kadın hastanın anamnezinden 2019'da bacak damarlarında tıkanıklık nedeniyle asetilsalisilik asit kullandığı, eski tetkiklerinden o dönem bakılan Anti nükleer antikor, Anti kardiyolipin Ig-M ve Ig-G pozitif olduğu öğrenildi. Şubat 2022'de Covid enfeksiyonu sonrası nefes darlığı, öksürük şikayetleriyle göğüs servise yatırılan hastanın alt ekstremite doppler USG'de sağ yüzeyel femoral, popliteal ve venasafena parva proksimalinde kompresyona duyarsız, çap artışına neden olan hipoekoik dolum defektleri izlenmiş (tromboz). Toraks BT Anjiografi ve ekokardiyografisi doğalmış. Sistemik lupus eritematozusa sekonder antifosfolipid sendromu düşünülen hasta varfarin, metilprednizolon 40mg iv tedavisi almış. Taburculuk sonrası romatoloji poliklinik kontrolüne gelen hastanın tedavisi azatiopurin 2x100mg, hidroksiklorokin 2x200, metilprednizolon 2x16mg olarak düzenlenmiş. Kontrollerinde varfarinden rivaroksabana geçilmiş. Genel durumu orta olan hastanın fizik muayenesinde her iki kolda livedo retikularis, sağ üst kadranda hassasiyet ve takipne mevcuttu. Romatoloji servise yatırıldı. Tetkiklerinde beyaz küre 2860x106/L, Hgb 9,3gr/dl, trombosit 65bin/L, CRP 95mg/L, sedimantasyon 130mm/h, APTT 45'ti. AntidsDNA negatif, C3 C4 normal ve proteinürisi yoktu. Doppler USG'de sağ ve sol femoral ve popliteal vende yer yer akım geçişine izin veren hiperekoik dolum defektleri izlendi. Periferik yaymasında trombositopeni, demir eksikliği ve kronik hastalık anemisi ile uymlu bulgular mevcuttu. Abdomen USG'de acil patoloji görülmedi. Üç gün 1 gr metilprednizolon sonrası kademeli olarak doz azaltılarak 1mg/kg/gün ile devam edildi, azatiopurin kesilip mikofenolat mofetil 2x500mg ve demir replasmanı başlandı. Hidroksiklorokin devam edildi. Takibinde trombositopeni ve lökopenide düzelme olması ve CRP 10 mg/L düzeyine gerilemesi ile klinik olarak stabil seyreden ek şikayeti olmayan hasta ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi.

Anahtar kelimeler: antifosfolipid, lupus, tromboz

[PS-10]

DİRENÇLİ BİR ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI STİLL HASTALIĞI OLGUSU

Gizem Sevik[1], Seda Kutluğ Ağaçkıran[1], Kerem Yiğit Abacar[1], Fatma Alibaz Öner[1], Haner Direskeneli[1]
[1] Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı

Giriş: Erişkin-başlangıçlı Still hastalığı (EBSH) ateş, makülopapüler döküntü, artrit ve multisistemik tutulumla karakterize, nadir bir otoinflamatuar hastalıktır. Burada EBSH tanısı ile takip edilen ve birden fazla biyolojik tedaviye dirençli olan bir olgu sunulacaktır.
Olgu: Yirmi dört yaşında kadın hasta, her iki kolda, el dorsumunda, gövdede ve üst bacakta yaygın döküntü şikayetiyle dış merkeze başvurmuş. Döküntüleri ürtiker olarak değerlendirilen hastaya metilprednizolon tedavisi başlandıktan sonra cilt bulguları gerilemiş ancak 1 ay sonra hastada boğaz ağrısı, ateş ve eklem ağrısı şikayetleri başlamış. Hastanın her gün akşam saatlerinde üşüme titremeyle birlikte 40 dereceye varan ateşi ve beraberinde vücutta yaygın döküntü şikayeti oluyor, 2-3 saat içinde geçiyormuş. İleri tetkik amacıyla tarafımıza yönlendirilen hastanın fizik muayenesinde bilateral tonsiller hiperemik görüldü, palpasyonla hassas servikal lenfadenopatiler dışında özellik saptanmadı. Tetkiklerinde nötrofilik lökositoz mevcuttu, eritrosit sedimentasyon hızı: 95 mm/saat CRP: 188 mg/L Ferritin: 6656 mcg/dL olarak saptandı. Boyun ve Toraks BT'si normal, Batın BTsinde hepatomegali dışında özellik yoktu. Ekokardiyografisi normal saptandı. Hastada ön planda Still hastalığı düşünülerek 1 mg/kg dozunda metilprednizolon ve metotreksat 15 mg/hafta tedavileri başlandı. Hastanın takibinde steroid dozu azaltılırken boğaz ağrısı ateş ve döküntü şikayetlerinin tekrarlaması, ferritin düzeylerinin artması nedeniyle Anakinra 100mg/gün tedavisi başlandı. Anakinra ile klinik ve laboratuar olarak dramatik yanıt alındı ancak enjeksiyon yerinde ciddi alerjik reaksiyon olması üzerine kanakinumab 150 mg/ay tedavisine geçildi. Tedavi altında yaklaşık 3 ay stabil izlenen hastada steroid dozu azaltılırken tekrar ciddi ateş, yaygın döküntüler ve akut faz yüksekliği olması üzerine tosilizumab 162 mg/hafta tedavisine geçildi. Tedavinin 3.ayında hastada tekrar boğaz ağrısı, servikal lenfadenopati, ateş ve döküntü şikayetlerinin gelişmesi, CRP: 153 mg/L ferritin düzeyinin 9278 mcg/dL saptanması üzerine Still hastalığı aktivasyonu düşünülerek hastaya kanakinumab 300 mg/ay dozunda başlandı. Hastanın takibinde şikayetleri tamamen geriledi, akut faz reaktanları ve ferritin düzeyi normale döndü. Tedavinin 6. ayında son poliklinik kontrolünde hastanın aktif bir şikayeti olmayıp metilprednizolon dozu 4 mg/güne kadar azaltılmış olup takiplerine devam edilmektedir.
Tartışma: EBSH olgularında uzun süreli remisyonun sağlanması güç olabilmektedir. Dirençli olgularda yüksek doz kanakinumab tedavisi etkin bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir.

[PS-11]

İkinci Primer Akciğer Kanseri ile İlişkili Eritrodermik Paraneoplastik Dermatomiyozit Olgusu

Dr. Hande Ece ÖZ [1] , Dr. Sinem Burcu KOCAER[2]
1-T.C . Sağlık Bakanlığı Dr.Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi
2-İzmir Ekonomi Üniversitesi Medical Point İzmir Hastanesi

Giriş
Dermatomiyozit karakterstik cilt bulguları ile birlikte proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterize sistemik inflamatuar bir hastalıktır. Deri bulguları arasında Gottron papülleri, malar raş, şal belritisi, ve nadiren eritroderma yer alır. Dermatomiyozitli hastaların yaklaşık %30 unda malignite görülebilmektir. En sık tanıdan sonraki ilk yıl içinde saptanır.
Olgu
58 yaşında kadın hasta kaşıntılı periorbital döküntü ,göğüs duvarında ve sırtta yaygın olan neredeyse tüm vücut yüzeyini kaplayan eritrodermi ile başvurdu. Hastada birkaç haftadır kollarda ve bacaklarda çabuk yorulma, efor sonrası nefes darlığı ve yutma güçlüğü yakınması da mevcuttu. Fizik muayensinde periorbital raş, gottron papülleri, şal bulgusu , periungal kapillerde belirginleşme mevcuttu. Kreatin kinaz seviyesi 404 u/l (0-171u/l) , crp:9 mg/l (0-5 mg/l)olarak saptandı. Anti nükleer antikor paneli ve ekstarkte edilebilen nükleer antikor paneli negatif idi. Hastanın kas gücü üst ve alt ekstermitede proksimal kaslarda azalmıştı. Hasta 12 yıl önce meme karsinomu nedeniyle sağ total mastektomi operasyonu geçirmişti. Yaklaşık 10 yıldır meme kanseri açsından kür olarak takip edilmekte olduüu öğrenildi.. Dermatomiyozit düşünülen hastaya malignite açısından değerlendirmek için hastanın boyun, göğüs ve batın bilgisayarlı tomografisini çekildi. Mediastinal ve hiler büyüğü sağ alt paratrakeal 2.5 cm çapında lenfadenopati, sağ hiler düzeyde düzensiz sınırlı yumuşak dokular saptandı. Pet-CT' de, sağ supra ve infrakavikuar bölgede ve mediastende multiple hipermetabolik lenf nodları primer malignitenin metastazı açısından anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Sağ hiler bölgeden plevraya doğru uzanan hafif düzeyli FDG tutulumu gösteren plöroparankimal düzensizlikler ve parankime doğru hafif hipermetabolik retikülonodüler dansiteler izlenmiş olup, sağ hiler bölgede 2. primer malignite kuşkusu uyandırmıştır. Sağ meme Ca öyküsü olan hastada, sağ memede patolojik FDG tutulumu izlenmemiştir. Biyopside akciğer adenokarsinomu tanısı olduğunu doğrulandı. Hastanın eritrodermisi sistemik glukokortikoid (metilprednizon (0,8 mg/kg)ve intravenöz immünoglobulin tedavisi sonrası geriledi, kas gücü düzeldi. Akciğer adenokarsinom tedavisi devam etmektedir.

Sonuç:
Dermatomiyozit paraneoplastik sendromların potansiyel bir başlangıç bulgusu olarak düşünülmelidir. Tüm dermatomyozit hastalarda malignite taramsı yaplmalıdır.

[PS-12]

Ankilozan Spondilit Hastasında Sırtta Kaşıntılı Hiperpigmente Lezyon: Notaljia Parestetika? Non-melanom cilt kanseri? Akciğer Adenokarsinomunun Paraneoplastik Bulgusu?

Dr Öğr. Üyesi Ahmet Kıvanç Cengiz
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD Romatoloji BD

Notaljia Parestetika (NP) paravertebral alanda lokal hiperpigmente lezyon ve kronik kaşıntı ile karakterize nadir görülen durumdur. Etiyolojisi net olarak ortaya konamamış olsa da ilgili dermatomda, dorsal spinal sinirlerin tuzaklanması üzerinde durulmaktadır. Bazı vakalarda ilgili torakal segmentlerde dejeneratif değişikliklerin eşlik ettiği belirtilmiştir. Söz konusu alandan alınan cilt biyopsileri postinflamatuvar hiperpigmentasyonu desteklemek dışında ek bir yarar sağlamamıştır. Sinir ileti çalışmalarında da çoğunlukla durumu açıklayacak bir patoloji saptanamamıştır. Hastalar çoğunlukla sırtta kaşıntı yakınması ile dermatoloji kliniklerine başvurmakta ve nörodermatoz tanısı almaktadırlar(1).
Akciğer adenokarsinomu akciğer kanserinin en sık görülen formlarındandır ve literatürde metastatik ve paraneoplastik birçok cilt bulgusu ile ilişkilendirilmiştir(2-3).
Ankilozan spondilit tedavisinde anti-TNF ajanlar uzun zamandır kullanılmaktadırlar ve bu tedavilerin non-melanom cilt kanseri riskini arttırabildikleri uzun zamandır bilinmektedir(4-5).
Burada, uzun süredir adalimumab tedavisi ile remisyonda takip edilen, sırtında kaşıntılı cilt lezyonu için başvuran ve yapılan tetkiklerinde akciğer kanseri saptanan bir ankilozan spondilit hastamızı sunmak ve söz konusu lezyonun olası nedenlerini tartışmak amaçlanmıştır.
Vaka: Altmış yedi yaşında kadın hasta sırtının sağ tarafında kaşıntı, yanıcı-batıcı ağrı ve karıncalanma yakınması ile başvurdu. Yakınmasının yaklaşık bir yıl önce başladığını ve son 3 aydır giderek arttığını ifade ediyordu. Dış merkezde notaljia parestetika tanısı ile gabapentin 900 mg/gün başlandığı fakat şikayetlerinin ancak kısmen azaldığı söylüyordu. Hasta yaklaşık 15 yıldır polikliniğimizde ankilozan spondilit tanısı ile izlenmekte ve son 5 yıldır adalimumab tedavisi kullanmaktaydı. Adalimumab tedavisi altında remisyonda olduğundan son 1 yıldır enjeksiyon aralıkları 4-5 haftaya kadar açılabilmişti. Fizik muayenesinde sırtının sağ tarafında paravertebral alanda, T5-T7 hizasında yaklaşık 7x5 cm boyutlarında hiperpigmente lezyon saptandı (Figür-1).
Lezyon dermatoloji bölümüne olası non-melanom cilt kanseri açısından danışıldı. Cilt kanseri düşünmediklerini, lezyonun ön planda notaljia parestetika ile uyumlu olduğunu düşündüklerini bildirdiler. Hastanın çekilen akciğer grafisinde sol akciğer üst kesimde, klavikula arkasında opasite saptanması üzerine, toraks tomografisi çekildi ve sol akciğer apikoposterior kesimde 31x26x27 mm boyutlu spikule konturlu, malign görünümlü kitle raporlandı. PET ile lezyonun SUVmaks değeri 13.30 olarak saptandı, eşlik eden lenf nodu, kemik, cilt metastazı düşündürecek tutulum saptanmadı (Figür 2). Cilt lezyondan alınan cilt biyopsisinde malignite saptanmadı. Hastanın adalimumab tedavisi kesilip kısmen yarar gördüğü fakat 3x1 kullanmakta zorlandığı gabapentin tedavisi yerine pregabalin tedavisi başlandı. Akciğerdeki lezyondan alınan biyopsi sonucunun adenokarsinom ile uyumlu gelmesi üzerine hasta onkoloji konseyinde değerlendirilip göğüs cerrahisi bölümüne yönlendirildi.
Anti-TNF tedaviler uzun zamandır romatolojik hastalıkların tedavisinde etkin şekilde kullanılmaktadırlar. Remisyondaki hastalarda anti-TNF tedavilerin uygulama sıklığının

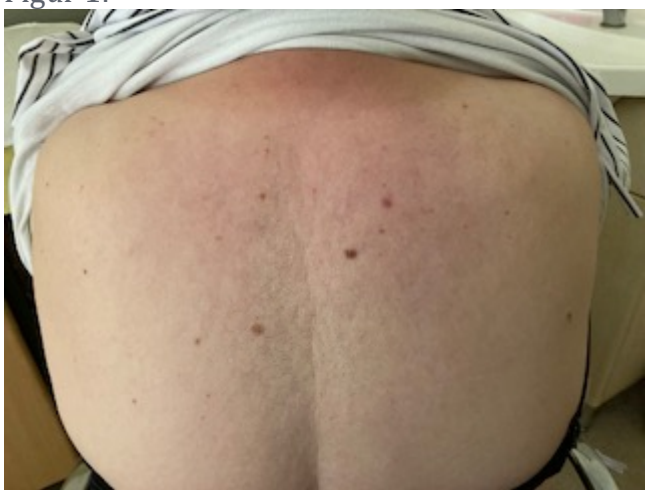
azaltılması, doz aralıklarının açılması önerilen ve sık yapılan bir uygulamadır. Fakat bu uygulama ile, reçete edilen ilaçlar hastalara 3 aydan fazla süre yetmekte ve bu nedenle hastalar rutin kontrollerine gelme ihtiyacı duymamaktadırlar. Hastamızda olduğu gibi bu durum belki daha önce saptanabilecek olan bir akciğer tümörünün geç tanı almasına sebep olabilmektedir.
Sırtta lokalize parestezi, hiperpigmente lezyon ve kaşıntı ile prezente olan notaljia parestetika benign bir dermatolojik antite olarak düşünülse de özellikle genç hastalarda multiple endokrin neoplazi tip 2A ile birlikteliği bildirilmiştir. Ayırıcı tanısında cilt kanserlerinin de düşünülmesi gerektiğinden, hasta tipik yakınmalarla başvursa bile notaljia parestetika tanısı koymadan önce diğer olası nedenlerin de gözden geçirilmesi önemlidir.
Hastamızın sırtındaki kaşıntılı lezyonun, ankilozan spondilitin torakal omurgasında yaptığı yapısal hasara bağlı gelişmiş olabilecek, notaljia parestetikaya mı bağlı olduğu; yoksa sol akciğer apikoposterior kesiminde yer alan akciğer adenokarsinomunun paraneoplastik bir bulgusu mu olduğu ancak onkolojik tedavinin tamamlanmasından sonra anlaşılabilecek gibi durmaktadır.

Kaynaklar:

1) Savk O, Savk E.Investigation of spinal pathology in notalgia paresthetica. J Am Acad Dermatol 2005;52(6):1085–7
2) Wang Y, Xue R. Cutaneous metastases from lung adenocarcinoma. Case Rep Dermatol Med 2020; Aug:12; 2020:8880604.
3) Grzywa-Celinska A, Szmygin-Milanowska K, Celinski R. Primary skin manifestation of non-small-cell lung cancer-a case study. Adv Dermatol Allergol 2019;3:369-370.
4) Ergun T. Biyolojik ajanlar kanser yapıyor mu? Karadağ AS, editör. Dermatolojide Biyolojik Tedaviler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.163-6.

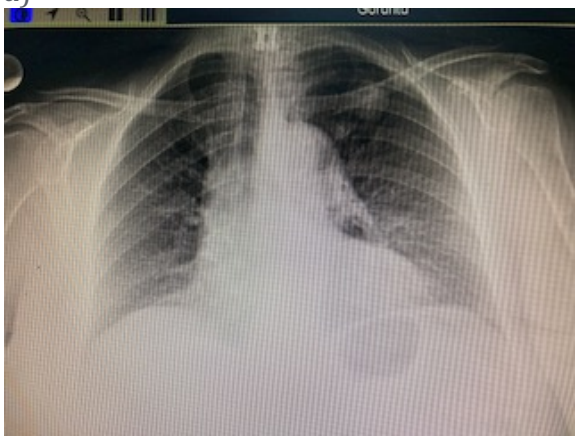
5) Segaert S, Hermans C. Clinical Signs, Pathophysiology and Management of Cutaneous Side Effects of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. Am J Clin Dermatol. 2017 Dec;18(6):771-787.

Figür 1:



Sırtın sağ tarafında paravertebral alanda sınırları net olmayan kaşıntılı hiperpigmente lezyon

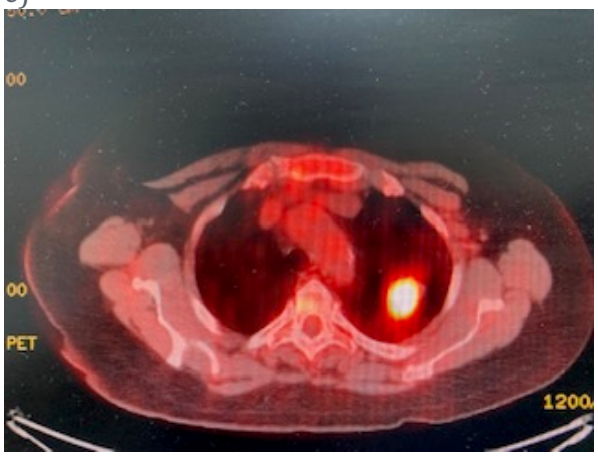
Figür 2:
a)



b)



c)



Hastaya ait direk grafi(a), akciğer tomografisi(b) ve FDG-PET(c) görüntüsü

[PS-13]

DİRENÇLİ KRONİK SPONTAN ÜRTİKER ZEMİNİNDE BİR SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS OLGUSU

Mehmet KILINÇ[1], Filiz SADİ AYKAN[1], Fatih ÇÖLKESEN[1]

[1]Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Alerji BD

mehmet915002@hotmail.com, filizsadi@yahoo.com, drvefa42@hotmail.com

ÖZET

Giriş

Kronik spontan ürtiker (KSÜ), tespit edilebilir bir tetikleyici faktör yokluğunda altı hafta ve üzerinde tekrarlayan ürtiker, anjiyoödem veya her ikisinin birlikteliği olarak tanımlanır(1). KSÜ vakalarının yaklaşık %50'sinin bir otoimmün mekanizma (özellikle mast hücreleri ve bazofil üzerindeki yüksek afiniteli IgE Fc epsilon reseptörü (FcεRI)'ne karşı otoantikorlar) ile geliştiği düşünülmektedir Sistemik lupus eritematozus (SLE), çeşitli klinik görünümlere sahip çok sayıda organ sistemini etkileyen kronik otoimmün bir hastalıktır(2).SLE'de daha fazla morbiditeyi önlemek ve uzun vadeli olumlu sonuçlar elde etmek için erken teşhis ve tedavi çok önemlidir(3). Bu olgu raporunda uzun yıllar KSÜ ile takip edilip sonrasında SLE tanısı konulan bir vakayı sunuyoruz.

Olgu sunumu

29 yaşında kadın hasta yaklaşık 8 yıldır ataklar halinde olan tüm vücutta yaygın kaşıntı ve kızarıklık şikayeti vardı. Dermatoloji tarafından KSÜ ile takip edilen hasta, şikayeti olduğu dönemlerde antihistaminik kullandığını ve fayda gördüğünü fakat son 3 aydır yüksek doz antihistaminik tedavisine rağmen şikayetlerinin geçmediğini belirtti. 2 ay önce yüksek doz antihistaminik tedavisine yanıtsız olması üzerine omalizumab 300 mg tedavisi 4 haftalık periyotlarla başlandı. Omalizumab tedavisi sonrasında şikayetleri geriledi. 1 ay önce halsizlik,artralji,malar rash,fotosensitivite şikayetleri ile romatolojiye başvurdu. Laboratuvar tetkikleri yapıldı (Tablo 1). SLE tanısı konulan hastaya hidroksiklorokin sabah 200 mg, akşam 200 mg tedavisi başlandı. SLE tedavisi altında poliklinik vizitlerinde ürtikeryal bulgulara rastlanmadı. Ürtiker kontrol testleri(ÜKT) ile değerlendirilen hastada tam semptom kontrolü sağlandı. Takiplerinde omalizumab 6.doz sonrası kesildi ve sonrasında KSÜ açısından herhangi bir nüks görülmedi.

Tartışma

KSÜ, SLE'nin ilk bulgusu olabilir ve birçok vakada SLE başlangıcından yaklaşık 10 yıl önce ortaya çıkar(4). KSÜ ve SLE'deki hastalık aktivitesi ile ilgili yapılan çalışmalar gösteriyor ki KSÜ patojenik olarak SLE ile yakından ilişkilidir. IgE ve IgG otoantikorları, KSÜ ve SLE 'nin patogenezinde anahtar rol alır. Her iki hastalık içinde inflamasyon ve otoimmünite yakından ilişkilidir, birbirlerini tetikleyebilirler ve hastalık aktivasyonu artırırlar(5). Fc epsilon reseptörü (FcεRI), hem mast hücrelerinin hem de bazofillerin yüzeyinde bulunur. Otoalerjisi olan hastalarda, FcεRI'nın anti-troid peroksidaz (anti-TPO) gibi kendi antijenlerine karşı yönlendirilen otoreaktif IgE molekülleri aracılığıyla çapraz bağlanması mast hücre ve bazofil degranülasyonunu tetikleyebilir.Bu durumun dolaşımda saptanabilir anti-TPO seviyeleri olan KSÜ hastalarında patofizyolojiye katkıda bulunabileceği bildirilmiştir(6).Bizim vakamızda anti-TPO yüksekliği dikkati çekmektedir ve bu da vakamızın otoimmünite ile ilişkisini desteklemektedir.

Sonuç

KSÜ gelecekteki otoimmünitenin habercisi olabilir.Bu yüzden KSÜ'li hastalar tanı anında ve takiplerinde SLE ve diğer otoimmün hastalıklar açısından yakın takip edilmelidir.Bu durum otoimmün hastalıkların erken tanı ve tedavisi için yarar sağlayabilir. Ayrıca KSÜ'de otoimmünitenin tedavisi ile hastalarda ürtiker semptom kontrolü ve klinik iyileşme de sağlanmış olabilecektir.

Anahtar kelimeler: Kronik spontan ürtiker, sistemik lupus eritematozus, otoimmün hastalık

Tablo 1. Hastanın laboratuvar değerleri

Parametre	Sonuç	Referans aralığı
WBC (10^3/uL)	7.8	4-10
HGB (g/dL)	14	12-17.2
PLT (10^3/uL)	297	150-400
Sedimentasyon(mm/h)	7	0-20
Üre (mg/dL)	15	10-40
Cre (mg/dL)	0.7	0.5-1.3
AST (U/L)	15	0-33
ALT (U/L)	16	0-32
CRP (mg/L)	1	0-5
Total IgE (IU/mL)	**435**	0-100
Tsh (mU/L)	3.1	0.27-4.3
Anti-TPO (U/mL)	**780**	0-34
Ana (Titre)	**Pozitif** (Nüklear titre 1:2560 Nüklear patern:ince benekli)	<1:160
Anti dsDNA (ug/dL)	**Pozitif**	-
C3	1.25	0.9-1.8
C4	0.19	0.1-0.4

Kaynaklar:

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA^{2}LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy. 2018;73(7):1393-414.
2. Murphy G, Lisnevskaia L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. The Lancet. 2013;382(9894):809-18.
3. Pramanik B. Diagnosis of systemic lupus erythematosus in an unusual presentation: what a primary care physician should know. Current rheumatology reviews. 2014;10(2):81-6.
4. Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, Leshno M, Kimhi O, Goldberg A. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. Journal of allergy and clinical immunology. 2012;129(5):1307-13.
5. Tedeschi A, Kolkhir P, Asero R, Pogorelov D, Olisova O, Kochergin N, et al. Chronic urticaria and coagulation: pathophysiological and clinical aspects. Allergy. 2014;69(6):683-91.

6. Shin YS, Suh D-H, Yang E-M, Ye Y-M, Park H-S. Serum specific IgE to thyroid peroxidase activates basophils in aspirin intolerant urticaria. Journal of Korean Medical Science. 2015;30(6):705-9.

[PS-14]

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU İLİŞKİLİ DİFFUZ ALVEOLAR HEMORAJİ

Mehtap Kalçık Unan, Emel Örge Gönüllü, Gökhan Yavuzbilge, Cansu Arslantürk Güneysu, Gamze Dilek

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim dalı

Antifosfolipid sendromu (APS), dolaşımdaki antifosfolipid antikorlarının (aPL'ler) kalıcı pozitifliğinde vasküler tromboz ve/veya obstetrik komplikasyonlarla karakterize otoimmün bir hastalıktır. aPL pozitifliğine bağlı en yaygın pulmoner tutulum; pulmoner emboli ve sonrasında pulmoner hipertansiyon olmakla beraber nadir olarak da yaygın alveoler kanama, akut solunum sıkıntısı sendromu ve pulmoner fibroz görülebilmektedir.

APS olarak takip edilirken yaygın alveolar kanama gelişen bir vaka sunulacaktır.

Vaka sunumu: 56 yaş erkek hastanın 15 yıldan beri alt extremitelerinde tibia ön yüzünde iyileşmeyen yara şikayetleri mevcutmuş (Resim 1). Bir dış merkez romatoloji polikliniğinde 2 ay önce yapılan tetkiklerinde ANA 1/100 (sitoplazmik,granüler) antidsDNA negatif, ENA paneli negatif, lupus antikoagulanı 173 sn, anti beta-glikoprotein 1 IgG 66.6 U/ml, anti beta-glikoprotein 1 IgM 8.26 U/ml, antikardiyolipin IgM 8.8 U/ml antikardiyolipin IgG 4.2 U/ml, CRP 11mg/L olan hastanın 2016 dan beri platelet değerleri (50bin-100bin aralığında) düşük olarak saptanmış. Hastaya AFAS tanısı konularak azitropürin 150mg/gün, hidroksiklorokin 200mg/gün ve metilprednizolon 24mg/gün başlanmış.

Öz geçmişinde; sağ alt extremitede derin ven trombozu öyküsü ve koroner arter hastalığı mevcut olan hasta daflon 2x1 ve asetilsalisilik asit 100mg/gün kullanmaktaydı. Polikistik böbrek hastalığına bağlı kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. Soygeçmişinde; erkek kardeşinde SLE tanısı mevcut.

1 hafta önce acil servise 200cc kadar tariflediği hemoptizi yakınması ile başvuran hastanın çekilen thorax BT'sinde 'her iki akciğerde perihiler ağırlıklı yaygın buzlu cam ve konsolide alanlar izlenmiş olup enfeksiyon ya da pulmoner hemorajiye ait olabilir' olarak raporlanmış (resim 2). Masif hemoptizi ile kliniğimize yatırılan hasta, göğüs hastalıkları ve radyoloji bölümlerinin katıldığı konsey sonucunda diffüz alveolar hemoraji olarak düşünüldü. Hastanın yatışında WBC 14640 K/uL, hg 13g/dl, platelet 43bin K/uL, CRP 81 mg/L, PCT 1,99 ng/ml, coombs testi (kompleman) ve indirekt coombs testi negatif, direkt coombs testi pozitifti. IgA, IgM ve IgG normal aralıktaydı, C3c: 0,74 düşük olup C4 normaldi. Hastaya 1gr/gün metilprednizolon pulse 3 gün ve 30mg/gün IVIG tedavisi 5 gün verilmesi planlandı.Yatışının 2.günü yeniden masif hemoptizisi, dispnesi ve takipnesi olan hastaya tekrar thorax BT çekilerek (resim 3) yoğun bakıma alındı. Hastaya 1000mg (1 ve 15.günler) rituksimab intravenöz olarak planlandı. Hastanın yatışının 1.haftasında belirgin klinik yanıt elde edilemediği düşünüldüğü için plazmaferez tedavisi yapıldı.

Diffüz alveoler hemoraji hem primer hem de sekonder APS hastalarının nadir görülmekle beraber mortalitesi yüksektir. Tanı ve tedaviye ilişkin veriler vaka serileri ile sınırlıdır. Siklofosfamid veya rituksimab bazlı rejimler en yüksek remisyon oranlarına (%50) sahiptir, diğer tedavi stratejileri intravenöz immünoglobulin, plazmaferez, mikofenolat mofetil ve/veya azatiyopürini içerir (2). Antifosfolipid sendromlu hastaların takibi sırasında romatolojik acil olarak değerlendirilecek pulmoner embolinin yanında pulmoner hemorajinin de düşünülmesi önemlidir.

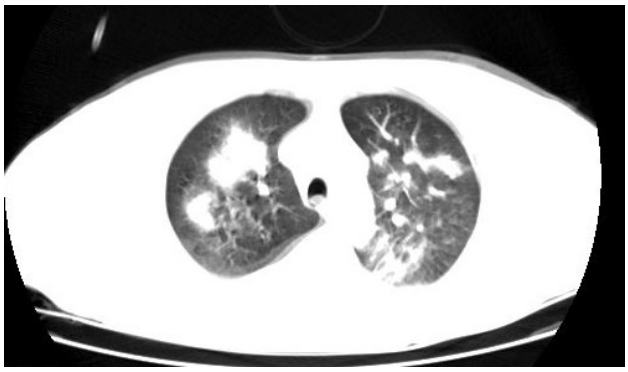
Kaynaklar
1-Maioli G, Calabrese G, Capsoni F, Gerosa M, Meroni PL, Chighizola CB. Lung Disease in Antiphospholipid Syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2019 Apr;40(2):278-294. doi: 10.1055/s-0039-1683994. Epub 2019 May 28. PMID: 31137066.
2-Stoots SA, Lief L, Erkan D. Clinical Insights into Diffuse Alveolar Hemorrhage in Antiphospholipid Syndrome. Curr Rheumatol Rep. 2019 Sep 6;21(10):56. doi: 10.1007/s11926-019-0852-7. PMID: 31493005; PMCID: PMC7102334.

Resim 1



Resim 2





Resim 3

[PS-15]

Soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi ile prezente olan Sistemik Lupus Eritematozus olgusu

Mert Ünal[1], Tahir Saygın Öğüt[2], Melis Dilbil[2], Funda Erbasan[2], Veli Yazısız[2] [1]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, ANTALYA [2]Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı, ANTALYA

SLE(Sistemik Lupus Eritematozus) oldukça geniş spektrumda belirti ve bulguları olan otoimmün bir hastalıktır. SLE'de anemi sık görülen laboratuvar bulgularındandır. Anemi etyolojisinde nutrisyonel eksiklikler ön planda düşünülse de SLE'nin bir komponenti olarak Coombs testi pozitif otoimmün hemolitik anemiler de görülebilmektedir. Soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemiler genellikle viral enfeksiyonlar ve malignitelere sekonder olarak gelişmektedir. Otoimmün hastalıklarda ise nadiren soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemiye rastlanır. Soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi, kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermeyen bir hemolitik anemi türüdür. Genellikle tedavide immünsupresif ve sitotoksik ajanların kullanılması gerekmektedir. Burada soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi ile prezente olan ve takiplerinde SLE tanısı alan ve steroid tedavisine iyi yanıt veren bir olguyu paylaşacağız.

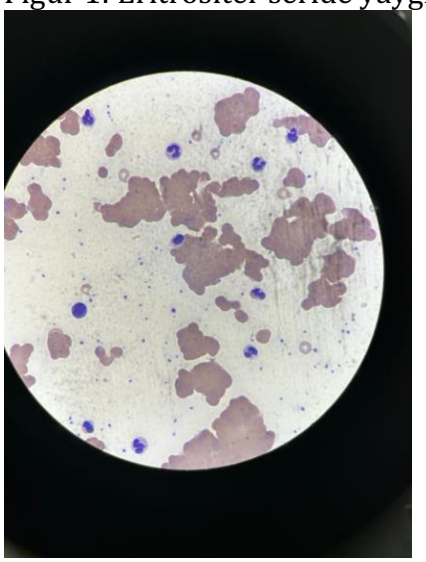
OLGU SUNUMU

25 yaş kadın hasta uzun zamandır olan halsizlikle acil servise başvurdu. Halsizlik şikayetine nefes darlığı ve çarpıntı şikayetleri eşlik etmekteydi. Bilinen kronik hastalığı olmayan ve düzenli ilaç kullanmayan hastanın medikal öyküsünde 2 ay önce C/S operasyonu olduğu ve sonrasında kanamanın 1 ay daha devam ettiği öğrenildi.

Laboratuvar tahlillerinde tam kan sayımında hemoglobin düzeyi 3,5 gr/dL, nötrofil 3120/mm3, trombosit 215 bin olarak saptandı. Mevcut anemisi makrositer anemi (MCV 131 fL, MCH: 47 pg/hücre) ile uyumlu idi. İki ay önceki Hb:11,5 LDH:495 u/L(normal değeri 120-246 u/L) retikülosit sayısı %16 (düzeltişmiş %3,58) olduğu görüldü.

Periferik yaymasında eritrositlerde yaygın aglütinasyon izlendi (figür 1). Hastanın nutrisyonel parametreleri normal saptandı.

Figür 1: Eritrositer seride yaygın aglütinasyon gösteren periferal yayma



Hematoloji kliniği tarafından soğuk aglütinin ilişkili hemolitik anemi ön tanısıyla interne edildi. Direkt Coombs testi ve soğuk aglütinin testi istendi. Direkt Coombs testi (++), Ig G +3

ve kompleman C3d ile 3+ idi. Soğuk aglütinin testinin pozitif (+++) olduğu görüldü. Hasta için soğuktan kaçınma ve parenteral ürünlerin ısıtılarak verilmesi planlandı. Yatışında toplamda 3 ünite eritosit süspansiyonu ısıtılarak transfüze edildi ve hastaya 1 mg/kg'den metilprednizolon (60 mg/gün) tedavisi verildi. Soğuk aglütinin oluşumuna neden olabilecek lenfoproliferatif hastalık ve malignitelerin ekartasyonu için tüm vücut BT, protein elektroforezi, immünfiksasyon elektroforezi istendi, kemik iliği aspirasyon, biyopsisi yapıldı. Görüntülemeler ve kemik iliği biyopsisinde herhangi bir malignite ya da lenfoproliferatif hastalık tanısı konulamadı. Metilprednizolon tedavisi alan hastada tedaviden bir hafta sonra hemoglobin seviyesinde artış ve LDH seviyesinde gerileme saptandı.

Romatolojik sistem sorgusunda fotosensitivite ve artralji dışında semptom yoktu. ANA pozitif patern 1/320 homojen, 1/1000 sitoplazmik. ANA tarama ve tanımlama nükleozom pozitif, dsDNA pozitif. C3: 1,0 g/dL (normal aralık, 0,81-1,57 g/dL), C4: 0,15 g/dL (normal aralık, 0,13-0,39 g/dL), anti ds-DNA (IFA): negatif ve anti ds-DNA (EIA): 186,9 olarak bulundu. Ig G düzeyinin 15,9 g/L (7-16 g/L) olarak normal sınırın üzerinde olduğu görüldü. Böbrek fonksiyon testi ve spot idrar protein normaldi. Hastaya bu bulgularla 2019 ACR/EULAR kriterlerine göre SLE tanısı konuldu. Hidroksiklorokin 1x1 başlandı ve metilprednizolon tedavisine devam edildi 3 haftada bir 4mg azaltıldı. Tedavinin 3. Ayında Hemoglobin seviyesi 12,7 olarak ölçüldü

TARTIŞMA

Hemolitik anemi, SLE hastalarının %10'unda görülmekte ve görülen hemolitik anemi sıcak tip antikorlar aracılığıyla gerçekleşmektedir. Romatolojik hastalıklarda nadir olgular şeklinde soğuk aglütinin hastalığı izlenmiştir. Genellikle soğuk aglütinin hastalığı enfeksiyöz hastalıklar ve malignitelerle ilişkilendirilmiştir.

Glukokortikoidlere zayıf yanıt nedeniyle genellikle tedavide ek olarak immünosüpresif ilaçlar ve/veya sitotoksik ilaçlar kullanılır. Rituksimab ve kriyofiltrasyon aferezi (özellikle akut formda) birincil tedavilere yanıt alınamadığında kullanılabilecek diğer tedavilerdir. Bizim olgumuz soğuk aglütinin hastalığı ön tanısı ile SLE tanısına gidilmesi hem de hastalığın steroide hızlı yanıt vermesi nedeni ile oldukça ilginçtir.

[PS-16]

TEKRARLAYAN POLİKONDRİT VAKASI

Mesude Seda Aydoğdu

GİRİŞ: Tekrarlayan polikondrit (TP), kulak ve burnun elastik kıkırdağı, periferik eklemlerin hiyalin kıkırdağı, eksenel bölgelerdeki fibrokartilaj ve kıkırdak dahil olmak üzere kıkırdak ve proteoglikandan zengin dokuların tekrarlayan enflamatuar atakları ile karakterize ilgili yapıların progresif anatomik deformasyonu ve fonksiyonel bozukluğu ile sonuçlanan,immün aracılı sistemik bir hastalıktır. TP tedavisi için kanıta dayalı kılavuzlar yoktur. Tedavinin amacı, enflamatuar krizin kontrolü ve immün aracılı patogenetik mekanizmaların uzun süreli baskılanmasıdır.

OLGU: 61 yaşında kadın hasta 6 ay önce iki hafta önce başlayan bilateral kulak kepçesi kıkırdak yapısında şişlik, kızarıklık; 4 gün önce de sol dizde şişliğin eşlik etmesi nedeniyle romatoloji polikliniğimize başvurdu. Hastadan alınan anamnezde 1 yıl önce burun kıkırdak dokusunda birkaç gün süren şişliğinin olduğunu ifade ediyordu. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde sağ kulakta daha belirgin olmak üzere şişlik, kızarıklık (Resim 1) ve sol dizde artriti mevcuttu. Hasta B semptomlar tariflemiyordu. Laboratuarında CRP 16 mg/L, ESH 33 mm/h yüksek; Anti-Ro negatif, ANA negatif, RF, CCP negatif, PAAC grafisi doğaldı. Tekrarlayan polikondrit tanısı ile hastaya 12 mg azaltma şemasıyla metilprednizolon ve 10 mg metotreksat başlandı. 3 hafta sonra kontrolde diz artriti gerilemişti metotreksat dozu 15 mg'a yükseltildi. 6. ay kontrolünde hastanın şikayetleri tamamen gerilemiş ve nüks yaşanmamıştı (Resim 2).

TARTIŞMA: Tekrarlayan polikondrit, primer olarak kıkırdak ve proteoglikan açısından zengin yapıları etkileyen, etiyolojisi bilinmeyen nadir bir multisistemik otoimmün hastalıktır. Bugüne kadar, TP tedavisi, tedaviyle ilgili standartlaştırılmış kılavuzların bulunmaması nedeniyle hala ampiriktir, hastalık aktivitesi ve organ tutulumunun ciddiyeti temelinde tanımlanmaktadır. Güncel literatür bilgilerine dayanarak hafif formlarda NSAID'ler, kolşisin, dapson ve düşük doz kortikosteroid önerilmekle birlikte; hayatı tehdit eden veya organı tehdit eden komplikasyonlar olması durumunda yüksek doz kortikosteroidler ve immün supresifler gerektirir. Biz hastamızda artiküler tutlumlarının da olması nedeniyle metotreksat ve steroid ile tedaviye başladık. Kısa sürede güzel yanıt almayı başardık.

Anahtar kelimeler: Kıkırdak inflamasyonu, metotreksat, tekrarlayan polikondrit



Resim 1 (ilk hali)



Resim 2 (6 ay sonra)

[PS-17]

ETANERCEPT KULLANIMI İLE GELİŞEN TEKRARLAYAN ÖN ÜVEİT ATAKLARI OLAN OLGU

Mete KARA
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştrma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İzmir

Giriş: Tümör nekrozis faktör (TNF) inhibitörleri günümüzde romatoloji pratiğinde romatoid artrit, aksiyal spondiloartrit, psöriatik artrit, bazı vaskülitler ve sarkoidoz gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etkili oldukları görülen bu ilaçların yaygın kullanımı ile istenmeyen ve beklenmeyen bazı yan etkileri de görülebilmektedir. Non enfeksiyöz üveitlerin tedavisinde de monoklonal TNF inhibitörleri (TNFi) kullanılabilmektedir. Buna dikkat çekmek için romatoid artrit tanısından kullanılan etanercept (ETA) sonrası gelişen tekrarlayan ön üveit atakları olan bir olgu bildirilmiştir.
Olgu: Kırk iki üç yaşındaki kadın hastaya 16 yıl önce el ve ayak küçük eklemlerinde simetrik artrit gelişmesi üzerine romatoid artrit tanısı konulmuştur. Bir dönem metotreksat ve düşük doz steroid tedavisi alsa da ilaç kompliyansı düşük olan hasta takiplerine düzenli gelememiştir. İki yıl önce destekle hareket edebilerek kliniğe muayeneye gelen hastanın ilk başvuru anında simetrik kronik poliartritleri mevcuttu. Başvuru anında ellerinde ve ayaklarında deformiteleri gelişen hastada romatoid artrite bağlı başka eklem dışı tutuluşu saptanmadı. Kötü risk faktörleri olan hastaya kombine konvansiyonel hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç (cDMARD) başlandı. Üçüncü ayda DAS-28 CRP skoru:6.72 olan hastaya interferon gama salınım testi negatif olması üzerine ETA 50 mg/hafta dozunda başlandı. Etanercept tedavisi sonrası klinik ve laboratuvar olarak ciddi iyileşme gözlendi. Steroid tedavisi kesildikten sonra metotreksat dışındaki kullanmakta olduğu diğer cDMARD kesildi. DAS-28 CRP skoru 2.1 olarak remisyonda seyrederken hastanın önce sol gözünde kızarıklık ve bulanık görme gelişti. Göz hastalıkları tarafından non enfeksiyöz ön üveit olarak değerlendirilen hastaya topikal steroid ve sikloplejin tedavisi başlandı. Takip eden süreçte 1 yıl üçerisinde 3 kez ön üveit atağı yaşayan hastada ön üveit yapabilecek enfeksiyöz veya non enfeksiyöz bir sebep bulunamadı. ETA ilişkili üveit olduğu düşünülerek ETA tedavisi kesildi. Remisyonda olan hastanın romatolojik izleminde tedavinini 3. ayında tekrar poliartritleri gelişmesi üzerine hastaya adalimumab (ADA) tedavisi başlandı. ETA tedavisi kesildiken sonra üveit atağı yaşamayan hastada ADA sonrası da herhangi bir oftalmolojik problem izlenmemiştir.
Sonuç: TNFi, non enfeksiyöz üveitlerin tedavisinde etkinliği gösterişmiş ilaçlardır. Paradoksal olarak ilaca bağlı olarak gelişen ve genellikle bu grup ilaçlara yanıt veren patolojik durumlar olarak tanımlanır. TNFi kullanımı ile bu konuda en çok suçlanan ilaçların başında ETA gelmektedir[1]. TNFi tedavisi ile gelişen üveit ve benzeri paradoksal reaksiyonların oluşma nedenleri arasında öne sürülen mekanizmalar arasında en önemlisi, antikorlar ve reseptörler arası etki mekanizmaları farkı olmasıdır. Hayvan üveit modellerinde TNF-β yüksek olduğundan ETA'nin hem TNF-α hem de TNF-β'yı bloke ettiği için daha etkili olması gerekirken pratikte böyle olmadığı görülmüştür. Bu; ilacın dokularda TNF-α'ya bağlanarak bunun yarı ömrünü uzatıp gözde daha fazla kalmasına neden olması olabilir[2]. Son yıllarda birçok inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan TNFi'lerinin paradoksal reaksiyon geliştirebildikleri unutulmamalıdır.

Kaynaklar

1. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. Arthritis Rheum 2007;56(10):3248-52

2. Raffeiner B, Ometto F, Bernardi L, Botsios C, Punzi L. Inefficacy or paradoxical effect? Uveitis in ankylosing spondylitis treated with etanercept. Case Rep Med 2014;2014:471319.

[PS-18]

Eş zamanlı IgA vasküliti ve AIDS tanısı alan bir olgu

Muhammet Emin Kutu, Cemal Bes
Bakırköy Dr Sadi Konuk EAH, Romatoloji Kliniği

Giriş:IgA vasküliti immunkomplekslerin aracılık ettiği bir küçük damar vaskülitidir.Öte yandan HIV virüsü otoimmun hastalıkları tetikleyebilen immunodisregulasyona neden olabilir.Zaman zaman da vaskuler endoteli etkileyerek vaskülitik belirtilere yol açabilir . **VAKA:** 30 yaşında erkek , 1 aydır olan halsizlik, kilo kaybı eklem ağrısı ve döküntü şikayetleri ile başvurdu. Fizik muayenede vital bulguları normaldi. Özellikle alt ekstremite yaygın palpable purpurik döküntüleri vardı. Solunum sistemi ve kardiyak muayenede özellik yoktu. Görüntülemede akciğer bulguları normaldi.
Laboratuar testlerinde akut faz yüksekliği mevcuttu. Karaciğer, böbrek fonksiyonları normaldi. Tam idrar tahlilinde özellik yoktu. c-ANCA ve p-ANCA negatifti. Cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit saptanan hasta DİF IgA birikimi saptandı. 20 mg pednisolon başlanan hastanın lezyonları tamamen geriledi.
Öyküde 5 yıl önce şüpheli bir cinsel ilişki olduğu öğrenildi. istenilen anti-HIV testi pozitif geldi. Western blot yöntemiyle doğrulaması yapıldı ve tekrar pozitif olarak bulundu. Mevcut bulgularla aynı zamanda HIV enfeksiyonu saptanan hastamıza infeksiyon hastalıkları tarafından antiretroviral tedavi başlandı. Takipte hastanın lezyonları tamamen geriledi.
TARTIŞMA: HIV infeksiyonunun oluşan immun disregülasyon nedeniyle çeşitli otoimmun hastalıklarla birlikteliği bilinmektedir.Literatüre baktığımızda HIV enfeksiyonu ve IgA vasküliti birlikteliği nadiren bildirilmiştir. Bu vaka HIV ve IgA vasküliti arasındaki nadir ilişkiye dikkat çekmek ve bu birliktelğin akılda tutulması açısından önemlidir.

[PS-19]

Çocukluk Çağı Romatizmal Hastalığı olan Çocukların Aşılanma Durumlarının Sağlıklı Yaşıtlarıyla Karşılaştırılması

Özlem Akgün[1], Nergis Akay[1], Figen Ataman Çakmak[1], Fatma Gül Demirkan[1], Merve Erdemir[2], Gülşah Kayaalp[1], Gonca Keskindemirci[3], Emine Gülbin Gökçay[2 3], Rukiye Eker Ömeroğlu[1], Nuray Aktay Ayaz[1]
1.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Romatoloji BD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi.
2. Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Çocuk Sağlığı Enstitüsü
3. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları ABD, Sosyal Pediatri

Özet
Amaç: Çocukluk çağı romatizmal hastalığı olan çocukların aşılanma durumlarının tanımlanması ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması.
Metod: Sağlık Bakanlığı elektronik aşı kayıt raporlarından çocukluk çağı romatizmal hastalığı olan hastalar ve benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontrollerin aşılanma durumları kesitsel olarak incelenmiştir. Aşıların atlanma nedenleri gher iki grup ailelerine yöneltilen çevrimiçi anketle saptanmıştır.
Sonuçlar: 126 hastanın tam aşılanma oranı %71.4% (90/126), 115 sağlıklı kontrolün aşılanma oranı %95.7'dir(110/115) ($p<0.001$). MMR booster dozu, DTaP-IPA, VV, 2. HAV dozu hastalarda kontrollere göre en çok atlanan aşılar (p values 0.004, 0.02, 0.01, 0.013, sırasıyla). Tanı öncesi eksik aşılanma oranı hasta grupta (%16.6) sağlam kontrollere (%4.3) göre daha yüksektir ($p=0.002$). Hasta grubunda eksik canlı aşılanma oranı tanı sonrası (%25) tanı öncesine göre daha yüksek (%61.1) ($p=0.04$), ancak canlı olmayan aşıların tanı öncesi (47.2%) ve sonrası atlanma oranı (50%) benzer ($p=0.73$). Aşı atlanmasının en önemli nedenleri doktor tavsiyesi, romatolojik hastalık tanısı olması ve kullanılan ilaçlar olarak bulunmuştur.
Tartışma: Çocukluk çağı romatizmal hastalığı olan çocukların aşılanması ile ilgili çelişkiler olması sağlıklı yaşıtlarına göre daha düşük bir aşı oranına neden olmuştur. Ancak aşıların bu hasta grubunda etkinliği ve güvenliliği ile ilgili yeni bilgiler ve öneriler ışığında aşılanma oranlarınn artması beklenmektedir. Bu bilgilerin yanında elektronik uyarı sistemlerinin aktif kullanımının atlanan aşıların oranını azaltacağı düşünülmektedir.

[PS-20]

Kronik pulmoner tromboemboli tanısı ile takipli vakada endarterektomi sonrası izole pulmoner vaskülit vakası

Özge Karakök

Giriş: Tek organ vaskülitinin cilt, gastrointestinal sistem, aort, koroner arter, retina, periferik sinirleri etkilediği bildirilmiştir. İzole pulmoner vaskülit çok nadir görülen bir tek organ vaskülitidir. Histopatolojik bulguların olması ve klinik ve serolojik olarak sistemik hastalık bulgularının olmaması ile karakterizedir. Kronik pulmoner tromboemboli ile takipli hastada endarterektomi sonrası izole pulmoner vaskülit(IPV) saptanan olguyu sunuyoruz.
Olgu: 49 yaşında kadın hasta, 1 yıldır kronik tromboemboli nedeni ile takip edilmekte ve düşük molekül ağırlıklı Heparin tedavisi almakta iken endarterektomi planlanmış. Özgeçmişinde başka kronik hastalık öyküsü yok. Endarterektomi operasyon materyali patoloji incelemesinde histomorfolojik ve immunhistokimyasal bulgular vaskülit tutulumunu düşündürmesi üzerine hasta romatoloji polikliniğine yönlendirilmişti. Hastanın sistemik sorgulamasında nefes darlığı mevcuttu. Konstitusyonel semptomu, vaskülit düşündürecek bulgusu yoktu. 30 paket/yıl sigara içme öyküsü vardı. Laboratuar incelemelerinde crp:29 mg/l sedimentasyon:49 mm/sa ANA, ENA, ANCA, Anti-mpo, Anti PR3, anti fosfolipid antikorlar negatif saptanmıştı. Pet-ct'de sistemik vaskülit lehine FDG tutulumu yoktu. Hasta izole pulmoner vaskülit olarak değerlendirilerek metilprednizolon 32 mg/gün ve azatioprin 50 mg 2x1 olarak başlandı. Takipler sırasında bu tedavi altında yeni gelişen göğüs ağrısı, dispne şikayetleri ile yapılan görüntülemelerinde yeni pulmoner emboli saptanması üzerine tedavisine tocilizumab eklendi. Tocilizumab tedavisi sonrası 6 aylık takiplerde hasta stabil seyretmektedir.
Sonuç: IPV, KTEPH'yi taklit edebilir ve bu hastalara pulmoner endarterektomi tanısı konulabilir. Şüphe olması durumunda anjiografi veya PET-CT ile damar duvar kalınlaşması, daralması gösterilebilir. Ayrıca KTEPH olarak izlenen hastada akut faz yüksekliği vaskülit açısından uyarıcı olabilir.

[PS-21]

Timoma Tanılı Ankilozan Spondilit Hastasında Sekukinumab Deneyimi

Özlem Özdemir Işık, Duygu Temiz Karadağ, Ayten Yazıcı, Ayşe Çefle
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD, Kocaeli

Ankilozan spondilit (AS) sakroiliak eklemler, omurga ve periferik eklemleri tutabilen kronik ilerleyici bir hastalıktır. Timoma ön mediastende en sık görülen primer tümör olmasına rağmen, hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Sekukinumab, insan IgG1 antikorudur ve seçici olarak proinflamatuar sitokin interlökin (IL)-17A'ya bağlanır. Burada AS ve timoma tanısı olan hastada sekukinumab deneyimi sunulacaktır.

Olgu: 46 yaş erkek hasta, kalça, bel ağrısı şikayeti ile 2014 yılında polikliniğimize başvurmuş. 2004 yılından beri inflamatuar karakterde bel ağrısı, kalça, boyun hareketlerinde belirgin kısıtlılığı mevcutmuş. Hasta uzun yıllardır non-steroid anti inflamatuar ilaç (NSAI) kullanmış. Muayenesinde bel, boyun kalça hareketleri kısıtlı, el –yer: 45 cm, Schober: 1 cm, tragus-duvar mesafesi: 32 cm, iki yönlü lomber grafisinde belirgin sindesmofitleri ve sakroiliak grafisinde grade 4 sakroiliiti tespit edilmiş. Hasta AS tanısı ile poliklinik takibine alınmış. Özgeçmişinde sol diz protez operasyonu, soygeçmişinde ablasının lenfoma nedeniyle tedavi aldığı öğrenilmiş. 20 paket/yıl sigara içimi mevcut olan hasta NSAI dışında ilaç kullanmamaktaymış. BASDAI:7, BASFI:5 olan hastanın akut fazının da yüksek olması ve uzun süredir NSAI kullanması göz önünde bulundurularak biyolojik tedavi planlanmış. PPD: 10 mm olan hastaya INH profilaksisi altında golimumab tedavisine başlanmış. Tedaviden fayda gören hastanın akut fazı da gerilemiş. Hastanın bu dönemde akciğer grafisinde şüpheli görünüm saptanması üzerine istenen toraks BT'de anterior mediastende solid kitle, Timoma ile uyumlu olabilir şeklinde raporlanmış ve hasta Eylül 2016'da opere olmuş. Patoloji sonucu Timoma ile uyumlu bulunan hasta kapsül invazyonu olması nedeniyle radyoterapi (RT) almış. Bu süreçte yaklaşık 1.5 yıl kontrole gelmeyen ve AS için tedavi almayan hasta Kasım 2017'de polikliniğe başvurmuş, BASDAI:9, BASFI:7, Sedimentasyon: 32 mm/h ve CRP:6.2 mg/dl bulunmuş. Ancak hastanın son çekilen toraks BT'sinde (kasım 2017) sağda 4 cm plevral effüzyon, sağ üst lobda RT'ye sekonder fibrozis alanı saptanması üzerine hastaya tekrar biyolojik tedavi verilmemiş; göğüs cerrahisi ve göğüs hastalıkları poliklinik kontrolü önerilmiş. 2 yıl takibe gelmeyen hasta Ağustos 2019'da bel, boyun ağrısı nedeniyle polikliniğimize başvurduğunda tedavisine Salazoprin 2gr/gün eklenmiş. Göğüs cerrahisi ve onkoloji takibindeki hastanın 2019 PET BT'sinde mediastinal ve hiler lenfadenopati (LAP), sağ hemitoraksta 4 cm plevral sıvı, sıvı komşuluğunda FDG tutulumu olmayan konsolide alan saptanmış. Bu dönemde göğüs cerrahisi tarafından plevral sıvı örneklemesi yapılmış, ancak malign hücre görülmemiş. Hasta 1 yıl sonra Ekim 2020'de nefes darlığı yakınması ve hipoksi olması üzerine göğüs hastalıkları servise yatırılmış. Antibiyoterapi sonrası genel durumu düzelen, fakat hipoksisi devam eden hasta evde BIBAP cihazi kullanmak üzere taburcu edilmiş. Sonrasında belirgin sabah tutukluğu ile polikliniğimize başvuran hastanın o dönemde toraks BT'sinde sağda 3 cm, solda 2 cm yeni gelişen plevral effüzyon, operasyona sekonder sağ brakiosefalik ven ve vena kava süperior proksimalde izlenmemesi, mediastinal LAP saptanması üzerine hasta göğüs hastalıkları ve radyoloji konseyinde değerlendirilmiş. Konseyde geçirilmiş operasyona sekonder vena kava superior sendromu geliştiği, kollateral dolumun olduğu, ancak hastanın kardiyak patoloji açısından değerlendirilmesi ve plevral sıvı açısından da takip edilmesi önerilmiş. Ekokardiyografisinde patoloji saptanmayan hastanın belirgin sabah tutukluğu, BASDAI: 8 BASFI:7 olması nedeniyle hasta ile de konuşularak yakın takip edilmek kaydıyla sekukinumab tedavisine başlanmış (Aralık 2020). Tedavi sonrasında belirgin olarak

rahatlayan hasta yaklaşık 1 yıldır bu tedavi altında yakınmasız olarak poliklinik takibine devam etmekte olup en son kontrolünde (Eylül 2021) BASDAI:3,5, BASFI: 3, sedimentasyon:12 mm/h ve CRP:28 mg/l saptandı. Ancak boyun ultrasonografisinde sağ servikal alanda şüpheli LAP saptanması üzerine tedavisine NSAI ile devam edilmesi ve LAP biyopsisi önerildi. Biyopsi sonucu reaktif değişiklikler olarak raporlanan hasta sonrasında kontrole gelmedi..

Sonuç: AS hastalarında malignite riskine ilişkin uzun vadeli sağlam güvenlik verileri sınırlıdır; bununla birlikte, İsveç ve Danimarka biyolojik kayıtlarından elde edilen veriler[1], TNF inhibitörleri ile tedavinin bu endikasyonlarda artmış malignite riski ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Hastanın öyküsünde timoma olması ve ablasında lenfoma öyküsü olması nedeniyle hastaya sekukinumab tedavisi verilmiştir. IL-17A ve tümör immünopatolojisi arasındaki ilişki karmaşıktır. Preklinik çalışmalarda T helper (Th)17 hücrelerinin ve Th17 ile ilişkili sitokinlerin hem pro hem de antitümörojenik fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir. Bir güvenlik analizinde, 5 yıla kadar sekukinumab tedavisi için malignite riski düşük bulunmuş olmakla birlikte daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, timoma, sekukinumab

Kaynaklar:

1-Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. Ann Rheum Dis 2017; 76:105–11.

2- Lebwohl M., Deodhar A , Griffiths C.E.M et al. The risk of malignancy in patients with secukinumab treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: analysis of clinical trial and postmarketing surveillance data with up to five years of follow-up. Br J Dermatol. 2021;185(5):935-944.

[PS-22]

Atipik seyir ve şiddetli asimetrik kas gücü kaybı ile seyreden uzamış febril miyalji vakası

Rabia Deniz*, Aybüke Mandacı**, İlayda Gerdan***, Duygu Sevinç Özgür*, Bilgin Karaalioğlu*, Gamze Akkuzu*, Fatih Yıldırım*, Cemal Bes*
*: SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği
**: İstanbul Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği
***: SBÜ Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Giriş: Uzamış febril miyalji sendromu (PFMS), uzamış miyalji ile karakterize, ailesel Akdeniz ateşinin (FMF) nadir görülen bir şeklidir. PFMS'nin süresi, tipik bir 2-5 günlük FMF atağından daha uzundur ve tedavi edilene kadar 2-6 hafta sürer. Kolşisin, PFMS atak kontrolünde etkili olmayıp kortikosteroid ve/veya IL-1 reseptör blokerleri ile düzelir. Burada, tipik FMFatak özellikleri olmayan, ancak atipik seyir ve ciddi asimetrik kas gücü kaybı ile başvuran genç bir erişkin hasta sunulmuştur.

Vaka sunumu: 25 yaşında erkek hasta, son 5 senedir aralıklı olarak tekrarlayan, özellikle gastrocnemius ve uyluk bölgesinde belirginleşen kas ağrısı ile başvurdu. Bilinen kronik hastalığı ve ilaç kullanımı, ailede benzer öyküsü olan yoktu. Benzer ağrı atakları ile daha önce çok sayıda acil servis başvurusunda C-reaktif protein (CRP) 30-100 mg/dl ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 50-60 mm/sa arasında, procalcitonin ve kreatinin kinaz (CK) normal görülmüştü. Ağrının 2-3 hafta kadar sürdüğü ve alt ekstremite proksimalinde en belirgin olmak üzere her dört ekstremitede lokalize olduğunu ifade etti. Bu şikayetine eşlik eden ateş, serozit düşündüren karın ağrısı, yan ağrısı veya göğüs ağrısı; oral aft, genital ülser, subileus ya da ishal, artrit, sedef yoktu ancak aralıklı olarak bilateral malleol çevresinde kızarıklık ve artralji olduğunu ifade etti. Daha önce istenen ve tarafımızca da tekrarlanan ANA, ENA, anti-CCP, RF, HLA-B27, kompleman düzeyi, viral seroloji ve Brucella serolojisi negatifti. Ekokardiyografi, göz ve KBB muayenesinde, abdomen, boyun ve aksiller ultrasonografide özellik görülmedi.
Hastanın geliş muayenesinde kas gücü dört ekstremtiede 5/5 ve CRP 48 mg/dl, ESH 87 mm/sa, serum amyloid A (SAA) 80.3 mg/dL (<0.5), hemoglobin 14.1 g/dl, lökosit 8900 hücre 10^9/L, nötrofil 5900 hücre 10^9/L, ferritin 319 ng/mL, kreatinin 0.77 mg/dl, CK 33 U/L, idrar analizinde hücreden fakir, spot idrar protein kreatinin oranı 88 mg/gündü.
Kranial, servikal, torakal, lomber ve sakroiliak MR'da birkaç vertebra düzeyinden kompresyon yapmayan hafif bulging dışında normal saptandı. CK normal ve atipik şiddetli kas ağrısı olan, tipik FMF ve uzamış febril miyalji kliniği anlatmayan hastaya ataksız dönemde yapılan EMG normal sınırlardaydı.
Takipte ani gelişen ve enfektif odak saptanamayan 37.8 derece subfebril ateşi olduğunda nöroloji ve tarafımızca tekrarlanan muayenede belirgin bozulma oldu. Hastanın şiddetlenen miyaljisine ek immobil kalmasına neden olacak kadar şiddetli ve asimetrik kas gücü kaybı gelişti. Kas gücü boyun fleksiyonu 4/5, boyun ekstansiyonu tam, üst ekstremite de proksimal kas gruplar 3-4/5, solda baskın güçsüzlük, üst ekstremtie sol distal kas grubunda 3/5, alt ekstremite proksimal grubu sağda 2/5 solda 3-4/5, distal kas grupları daha iyi sağda ve solda 4-5/5 olarak saptandı. Miyotoni ve kramp saptanmadı. Alınan kontrol CRP 137 mg/dl, procalcitonin 0.2, lökosit 14900 hücre 10^9/L, nötrofil 12700 hücre 10^9/L, ferritin 780 ng/mL, fibrinojen 673 mg/dL, spot idrar protein kreatinin oranı 276 mg/gün ve CK halen normaldi (26 U/L).

Atak sırasındaki uyluk MR'da sağ uyluk tüm adele gruplarında ve solda adductor kaslarda, bilateral sağda daha belirgin pelvis taban kaslarında yaygın enflame görünüm izlendi ve miyozit lehine yorumlandı. Kas gücü kaybı oluca tekrarlanan EMG'de fibrilasyon ve pozitif keskin dalga potansiyellerinin sağ vastus medialis kasında gözlendiği üst ve alt ekstremite proksimalinde belirgin primer kas lifi etkilenimi ile uyumlu bulgular olarak yorumlandı. Sağ vastus lateralisten alınan biyopside myozit veya başka bir kas patolojisi saptanmadı.
Hastaya ampirik olarak 100 mg/gün anakinra başlandı. Ertesi gün kas gücü tüm ekstremite proksimal ve distalinde 5/5 oldu ve CRP 137 mg/dl'den 30 mg/dl ve 7. gün 1mg/dl'ye geriledi. Birinci haftada lökosit 5600 hücre 10^9/L, nötrofil 3100 hücre 10^9/L, ESH 9 mm/sa, ferrtin 253 ng/mL olarak saptandı. Atipik prezentasyonla seyreden uzamış febril miyalji düşünülerek anakinra 100 mg/güne ilaveten amiloidozu da önlemek için 2x0.5 mg kolşisin tablet başlandı ve hasta tolere edince bir hafta sonra 3x0.5 mg'a titre edildi. Takipte atak gelişmeyen hastanın yatış sırasında gönderilen MEFV gen analizinde P369S mutasyonu c.1105C>T pozisyonunda, homozigot olarak görüldü. Tanının 3. ayında halen miyalji dahil ataksız ve akut faz belirteçleri tamamen normal sınırlarda olarak izlenmektedir.

Sonuç: Belirgin FMF atak paterninin yokluğunda, özellikle endemik bölgelerde, beklenmeyen şiddetli kas zayıflığının varlığında da PFMS düşünülmelidir. Ayırıcı tanı için nörolojik olaylar başta dikkatli bir ekartasyon sonrası ampirik tedavi verilebilir. Bu tür vakalarda kortikosteroidlerin uzun dönem kullanımının çeşitli yan etkileri nedeniyle anakinra'nın ilk ilaç seçeneği olarak kullanılmasını mantıklı olabilir.

[PS-23]

Bilateral hidronefroz nedeni olarak IgG4 ilişkili retroperitoneal fibroz vakası

Rabia Pişkin Sağır, Mesude Seda Aydoğdu, İbrahim Gündüz, Aylin Dolu Karaca, Ahmet Karataş, Süleyman Serdar Koca
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji BD

Giriş: Immünglobulin-G4 ilişkili hastalık (IgG4-İH), IgG4-pozitif plazma hücreleri açısından zengin yoğun bir lenfoplazmositik infiltrat, storiform fibrozis, obliteratif flebit ve sıklıkla yüksek serum IgG4 konsantrasyonları ile karakterize olan 21. yy'da tanımlanmış yeni bir hastalıktır. 2003 yılında organa sınırlı olduğu düşünülen otoimmun pankreatit, Mikulicz sendromu, orbital psödotümör, riedel tiroidit ve retroperitoneal fibroz gibi hastalıkların ortak histopatolojik özellikler gösterdiğinin tespit edilmesiyle IgG4-İH tanımlanmıştır. Orta ve ileri yaş erkek hastalığı olarak bilinse dahi kadın hastalar da vardır. Sialadenit, dakriyoadenit ve tiroidit kadınlarda daha sık görülürken; otoimmün pankreatit, retroperitoneal fibroz ve sklerozan kolanjit erkeklerde daha sık görülmektedir. Biz de burada retroperitoneal fibroza bağlı bilateral hidronefrozu olan ve IgG4 ilişkili retroperitoneal fibroz tanısı koyduğumuz erkek hastayı sunduk.
Olgu: Bilateral yan ağrısı ve idrar yapmada zorluk nedeni ile üroloji polikliniğine başvuran 30 yaşında erkek hastanın yapılan tetkiklerinde akut böbrek yetmezliği ve bilateral hidronefroz olması nedeni ile dış merkezde bilateral double J (DJ) stent takılmış olup 2 hafta sonra şikayetinin geçmesi üzerine DJ stentler çıkarılmış. Ancak hastanın aynı gün şikayetlerinin tekrarlaması üzerine tekrar DJ stent takılmış ve çekilen batın MR ''Aort bifurkasyon seviyesinde aorta çevresinden bilateral üreterler çevresine uzanan aksiyal kesitte 56x35 mm boyutunda yoğun kontrastlanma gösteren lezyon alanı izlenmiş olup olgunun retroperitoneal fibroz açısından klinik olarak değerlendirmesi önerilir'' şeklinde raporlandığından hasta tarafımıza yönlendirildi. Hastanın başvuru sırasında genel durumu iyiydi ve vital bulguları normal olup fizik muayenesi doğaldı. Laboratuvar tetkiklerinde üre:41 mg/dL, kreatinin:1.56 mg/dL, CRP:32,1 mg/L, sedimantasyon:68 mm/h ve hemogram parametreleri normal aralıkta idi. Serum IgG4 düzeyi 150 mg/dl idi. Merkezimizde çekilen batın ultrasonografisinde renal hücreli kanser ön tanısı olduğundan malignite ekartasyonu açısından PET'CT çekildi ancak net olarak malignite ekartasyonu yapılamadı. Takiplerinde kreatinin değerleri progrese olduğundan hastaya tanısal amaçlı laparotomik biyopsi yapıldı, cerrahi sırasında herhangi bir kitle görülmemiş olup görünüm retroperitoneal fibroz ile uyumlu olarak değerlendirildi. Postop dönemde metilprednizolon 40 mg/gün başlandı. Kortikosteroid tedavisi sonrası akut fazları ve kreatinin seviyeleri normal aralığa gelen hastada herhangi bir cerrahi komplikasyon izlenmedi ve süturları alındıktan sonra steroid azaltma şeması ve steroid doz azaltıcı ajan olarak metotreksat 15 mg/hafta tedavisi ile taburcu edildi.
Tartışma: Sistemik ve immün aracılı fibroinflamatuar bir durum olan IgG4-İH birçok organı etkileyebilir ve kitle, hipertrofi ve organomegali şeklinde görülebileceği gibi tesadüfen saptanan radyolojik ve histolojik bulgular ile de ortaya çıkabilir. Bu nedenle ayırıcı tanı yapılırken klinik, laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirilerek tanı doğrulanmalıdır.
Anahtar kelimeler: hidronefroz, IgG4 ilişkili hastalık, retroperitoneal fibroz

[PS-24]

Karın Ağrısı ile Acil Servise Başvuran Hastada Herediter Anjioödem Tanısı:

Recep Evcen*, Fatih Çölkesen*, Mehmet Kılınç*, Şevket Arslan*
* Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.D., İmmunoloji ve Alerji B.D., Konya

Giriş ve Amaç: Herediter anjiyoödem (HAÖ), tekrarlayan anjiyoödem ataklarıyla seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Atakların en karakteristik özelliği antihistaminik/kortikosteroid ve adrenaline yanıt vermemesidir (1). HAÖ ataklarının klinik prezentasyonu sadece mukokutanöz ödem ile değildir. Larenks ödemine bağlı olarak asfiksi veya izole olarak gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı olarak ise konstipasyon ve akut karın ağrısı da meydana gelebilmektedir. Oldukça değişken bir yelpazede klinik bulgu gösterebilen HAÖ hastalarının tedavisi aciliyet arz etmektedir. Uzun yıllar karın ağrısı ve anjioödem atakları olan, HAÖ tanısı koyduğumuz bir olguyu sunmaktayız.
Olgu Sunumu: 39 yaşında kadın hasta acil servise şiddetli karın ağrısı ile başvurmuş ve etyoloji araştırılmak üzere gastroenteroloji servisine yatışı yapılmıştır. Hikayesinde altı aylık iken şikayetlerinin başladığını, 11 yaşında apendektomi olduğu ve en az ayda 1-2 kez tekrarlayan karın ağrısı atakları yaşadığı belirtmiştir. Karın ağrısı atakları ile birlikte ekstremitelerde ve yüzünde anjioödem atakları olmaktaymış (Resim 1). Ataklar ilaç tedavisine cevap vermemekte ve 2-3 gün içinde kendiliğinden gerilemekteymiş. Hastanın ailesinde kendisi gibi şikayetlere sahip başka bir birey bulunmamaktaymış. Olguya bu klinik bulgularla gastroenteroloji tarafından Ailevi Akdeniz Ateşli (FMF) tanısı düşünülerek genetik test istenmiş ve bu arada kolsişin tedavisine başlanmıştır. FMF genetik defekti çıkmayan ve kolşisin tedavisiyle şikayetleri gerilemeyen hasta Erişkin Alerji-İmmünoloji bölümüne danışılmıştır. Ön planda mevcut klinik bulgularla HAÖ düşünülen hastadan C4, C1 esteraz inhibitörü, C1 fonksiyonu istendi. Laboratuvar testlerinde C4= <0,00678 g/l (0,1-0,4) C1 esteraz inh.= 3,57 mg/dl (18-40), C1 fonksiyonu= %15 (70-130) olarak gelen hastaya Tip 1 HAÖ tanısı konuldu. Hastaya atak zamanı kullanılmak üzere bradikin antagonisti olan ikatibant ve C1 esteraz inhibitörü (insan plazma kaynaklı) başlandı.
Tartışma ve Sonuç: HAÖ, fatal larinks ödemine ve gastrointestinal sistem tıkanıklığına benzeyen bulgulara yol açabilen, tekrarlayıcı anjiyoödem ataklarıyla karakterize, nadir görülen, otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Ama bazen olgumuzda olduğu gibi ailedeki ilk vaka olarak da karşımıza çıkabilir. Hem Tip I hem de Tip II C1-İNH HAÖ olgularının yaklaşık %75'inde aile öyküsü bulunur. Ancak hastalık, %25 olasılıkla ilk o bireyde ortaya çıkan (de novo) bir mutasyona bağlı olabilir. Bu nedenle aile öyküsünün bulunmaması, tek başına hastalığı dışlayıcı bir özellik taşımamaktadır (2,3). Tanıda ilk ipucu C4 düzeylerindeki düşüklüktür. Tedavide akut ataklarda C1 inhibitör infüzyonu kullanılırken, akut profilakside cerrahi girişimlerden önce C1 inhibitör konsantresi, yokluğunda taze donmuş plazma ile atenue androjenler kullanılabilir. Uzun dönem profilakside ise danazol gibi anabolik androjenler tercih edilmektedir. HAÖ tekrarlayan karın ağrısı atak ile başvuran hastalarda ayırıcı tanılarda düşünülmesi gereken durumlardan biridir.



Resim 1: El ve ayaklarda oluşan anjioödem atakları.

Kaynaklar:

1) Proper SP, Lavery WJ, Bernstein JA. Definition and classification of hereditary angioedema. Allergy and asthma proceedings. 2020;41(Suppl 1):S03-s7.

2) Bernstein IL. Hereditary angioedema: a current state-of-theart review, II: historical perspective of non-histamine –induced angioedema. Ann Allergy Asthma Immunol. 2008;100(Suppl2):S2-S6.

3) Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: poceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop an beyond. J Allergy Clin Immunol. 2004; 114:S51-S13

[PS-25]

DİRENÇLİ PELAPSİN POLİKONDRİT: OLGU SUNUMU

Suade Ozlem Badak
Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kiliniği, Romatoloji Bölümü, Adana

Giriş: Relapsing polikondrit (RP), sakat bırakabilen ve yaşamı tehdit edebilen nadir bir otoimmün hastalıktır. RP esas olarak kulak, burun, larinks ve trakeobronşiyal ağacın kıkırdak bileşenlerini tutar. Tekrarlayan inflamasyon kıkırdak dejenerasyonuna ve yıkımına neden olur.1/3'ünde eşlik eden sistemik vaskülit, bağ dokusu hastalığı, başka bir otoimmün bozukluk, malign veya premalign hastalık mevcuttur. Burada dirençli bir RP hastası sunulmuştur .

Olgu Sunumu: 36 yaşında erkek hasta , tarafımıza 2 yıldır olan bilateral kulak kepçesinde ağrı ve şişlik ile refere edildi. Hasta bize başvurmadan önce kulak, burun boğaz hastalıkları tarafından auriküla biyopsisi yapılmış ve patoloji sonucu ; 'matür kıkırdak doku çevresinde inflamtuar hücreler izlendi' seklinde raporlanmış, RP ile uyumlu olarak sonuçlanmıştı. Başvurusunda 3 aydır kolsisin 3*1 kullanıyordu. Tetkiklerinde C-reaktif protein (CRP): 135 mg/L (0-5 mg/) idi. Hemogram, biyokimya normal ANA (anti nükleer antikor) RF (Romatoid faktör), Anti CCP, ANCA negatif idi. Fizik muayenede her iki kulak kepçesi şiş ve ağrılı idi. Üst solunum yolu muayenesinde başka patoloji saptanmadı, göz muayenesi doğal, toraks BT ve EKO tetkikleri normal idi. Hastaya 3*100 mg indometazin tedavisi başlandı, 10 gün sonraki kontrolünde şikayetlerinin azalmaması üzerine steroid tedavisi eklendi. Tedavi ile şikayetleri azaldı , akut faz değerleri normale döndü. Bir ay sonra steroid tedavisi azaltmaya başlandığında, şikayetlerinin artması, CRP değerinin yükselmesi üzereine metotreksat 20 mg tedavisi eklendi. Tedavinin 3. ayında klinik ve laboratuvar remisyon sağlandı. Ancak mevcut tedavi ile, remisyoondan 2 ay sonra kulak şişliği arttı ve CRP 32 mg/L olarak tespit edildi. Sistemik tutulum açısından PET/BT yapıldı, patoloji saptanmadı. Leflunamid eklendi, tolere edememesi üzerine Azotiyopürin eklendi. Remisyon sağlanamaması üzerine İnfliximab tedavisi başlandı. İnfliximab tedavisine rağmen, aralıklı olarak kulak ağrısı, şişliği devam etti. Klinik ve laboratuvar remisyon sağlanamayan hastaya tocilizumab tedavisi planlandı.

Sonuç: RP tedavisi için spesifik klavuz, randomize çalışma olmayıp, tedavi şiddet, yaygınlık, ek hastalık varlığına göre belirlenmektedir. Dirençli ve nüks RP tedavisi zor, deneyime ve vaka raporlarına dayanmaktadır. Literatürde TNFa inhibitörlerine, Tocilizumaba, Abatacepte ait başarılı sonuçlar mevcuttur.

[PS-26]

Büyük Eklem Tutulumu ile Giden Atipik Seronegatif RA Olgusu : Vaka Sunumu

Hatice Şeyma Eren[1], Neşe Çabuk Çelik[1], İlker Yalçın[1], Gizem Pire[1], Arif Babayiğit[1], Zeliha İşler[1], Ali Şahin[1]
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı,Sivas

51 yaşında kadın hasta 1 haftadır olan ağrı ve şişlik nedeniyle başvurdu. Hasta bu nedenle 1 hafta önce acile başvurmuş. Acil serviste dizinden sıvı aspire edilmiş ve siprofloksasin 500 mg 2x1 ve seftriakson gr 2x1 başlanmış. Ortopedi poliklinik kontrolü önerisiyle tabucu edilmiş. Hastanın kültürlerinde üreme olmaması sebebiyle ortopedi tarafından tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın hikayesinde daha önceden birkaç yıldır benzer şikayetlerle fizik tedavi polikliniğine başvurularının olduğu ve NSAID başlandığı, kısa bir dönem leflunomid kullandığı ama fayda görmediği için bıraktığı öğrenildi. Fizik muayenesinde sağ diz hassas ve ısı artışı mevcuttu. Tetkiklerinde crp: 70 sedimentasyon: 53 tespit edildi. RF ve anti CCP düzeyleri normaldi. ANA, ANA profili ve anti- Ds dna negatifti. Brucella testi negatif tespit edildi. Hastanın ürik asit düzeyi normaldi. Diğer biyokimya tetkiklerinde ve hemogramında patoloji saptanmadı. Eski tarihli tetkiklerinde de sebat eden hafif akut faz reaktan yüksekliği görüldü. Yatışından itibaren kolşisin 2x1, düşük doz metilprednizolon 3 gün uygulandı ve AFR değerlerinde düşüş gözlendi. Spondilartropati açısından yapılan görüntülemelerde patoloji saptanmadı, entezit gözlenmedi. Hastaya büyük eklem tutulumlu seronegatif RA kabul edilerek ve daha öncesi leflunomid yanıtsızlığı göz önüne alınarak adalimumab başlandı vekontrol önerisiyle taburcu edildi.
Sonuç: RA genellikle simetrik küçük eklem tutulumu ile giden inflamatuar bir patoloji olmasına rağmen nadiren büyük eklem tutulumu ile prezente olabilmektedir. Büyük eklem monoartritlerinde diğer tanılar dışlandıktan sonra akılda tutulmalıdır. Vakamızda normalde küçük eklem tutulumu ile seyreden ve büyük eklem tutulumu nadir olan RA ön planda düşünülmemiş fakat diğer tanılar dışlandıktan sonra RA tedavisi başlanmıştır.
Anahtar kelimeler: seronegatif romatoid artrit, monoartrit

[PS-27]

İdiyopatik pulmoner arter anevrizmalı hasta olgusu

Taylan Kaplan, Fatma Alibaz Öner
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Pulmoner arter anevrizması(PAA) nadirdir, torasik anevrizmaların % 1' inden azını oluşturur. Otopsilerde 14,000' de 1 oranlarda saptanmaktadır(1). PAA etiyolojisi çoğunlukla konjenital olup, edinsel nedenleri enfeksiyonlar, vaskülit, pulmoner hipertansiyon ve iyatrojeniktir. PAA behçet hastalığı, dev hücreli arterit ve takayasu gibi sistemik vaskülitlere ya da izole pulmoner vaskülit ilişkili olabilir(2).
VAKA: 40 yaşında erkek hasta, hafif covid-19 enfeksiyonu geçirdikten sonra 3. ayda kontrol paag de sol akciğer hiler opasite saptanıp, toraks ct de sol ana PA 30 mm anerizmatik dilatasyon saptanmış. Hasta asemptomatik olup, özgeçmişinde kronik hastalık, sigara yok, konstitüsyonel semptom, karotidini, kladikasyo, oral aft, genital ülser saptanmadı. Muayenede tansiyon farkı, üfürüm veya nabız defisiti saptanmadı. Tetkiklerinde crp:4,2 mg/l sedimentasyon:5 mm/saat, wbc:8,3 dl hbsag, anti-hcv, anti- hiv , vdrl negatif, kültürde pyojen, fungal üreme olmadı. Üveit, derin ven tromboz, konjenital kalp hastalığı, kapak patolojı, pulmoner hipertansiyon saptanmadı. Vaskülit araştırma amacıyla çekilen torakoabdominal ct anjiografi ve pet- ct de vaskülit bulgusu saptanmadı. Hasta idiyopatik PA düşünülerek yıllık takip planlandı.
SONUÇ: Literatürde postcovid pulmoner anevrizma vakaları bildirilmektedir. Bu vakaların çoğunluğu pulmoner mukormikoz enfeksıyonu ilişkili olup, postcovid vaskülit ilişkili bir vaka bildirimi yapılmış(3-4).
PA rüptüre olduğunda ölümcül olabilmektdir. Medikal, cerrahi veya anjıografik tedavi almadan takip edilen pulmoner anevrizmaların prognozu ile ilgili yeterli veri olmayıp, bu hastalarda prospektif izlem gerekmektedir.

[PS-28]

Biyolojik Tedavi Kullanan Romatoid Artritli Hastalarda COVİD-19 Enfeksiyonunun İnflamasyon ile İlişkilendirilen Laboratuar Parametreleri Üzerine Etkisi

Yasemin Özden Eldemir[1], Hüseyin Kaplan[2], Abdurrahman Soner Şenel[1]
[1]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye [2]Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Giriş-Amaç: Biyokimya testlerinden elde edilen CRP (C-reaktif protein)-Albumin oranı (CAO) ile bazı hemogram parametreleri hem Romatoid Artrit (RA) hastalarında hastalık aktivitesi ile hem de COVİD-19 enfeksiyonunda hastalık şiddeti ve prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, biyolojik tedavi kullanan RA hastalarında CAO ve hemogram parametrelerinde COVİD-19 enfeksiyonuna bağlı değişiklik olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç-Yöntem: Haziran 2020-Haziran 2022 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğine başvuran, 2010 ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) klasifikasyon kriterlerine göre RA tanısı alan ve biyolojik tedavi kullanan 28 hasta çalışmaya alındı. Hastaların COVİD-19 enfeksiyonu öyküleri sorgulandı ve PCR pozitifliğinin tespit edildiği tarih not edildi. Aynı biyolojik tedavide devam edilmesi şartıyla COVİD enfeksiyonu esnasında, enfeksiyondan 3-6 ay önce ve enfeksiyondan 3-6 ay sonraki laboratuar değerleri kaydedildi. Üç farklı zaman noktasındaki değerler uygun istatistiksel testlerle karşılaştırıldı. Eksik verisi olan 8 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Bulgular: Dahil edilme kriterlerini karşılayan 20 hasta çalışmaya alındı. Ortalama yaş 56.05 ± 8.70 idi. Hastaların 17 (%85)'si kadın ve 3 (%15)'ü erkekti. CRP, albümin, CAO ve Platelet Lenfosit oranı(PLO) enfeksiyon döneminde diğer iki döneme göre anlamlı farklılık gösterdi. Lenfosit enfeksiyon döneminde enfeksiyon öncesi döneme göre anlamlı olarak daha düşük iken; RBC'de enfeksiyon sonrası dönemde enfeksiyon öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı artış mevcuttu (tümü için, $p<0.05$). Diğer parametrelerde anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Sonuç: Biyolojik ajan kullanana hastalarında COVİD-19 enfeksiyonu esnasında CRP, CAO ve PLO anlamlı olarak yüksek iken bir negatif akut faz reaktanı olan albumin düşüktü. Bu belirteçler aktif enfeksiyonu göstermek için yararlı olabilir. COVİD-19 enfeksiyonu sonrası dönemde öncesi döneme göre RBC'deki değişim ise COVİD-19 enfeksiyonunun eritrositler üzerinde olan etkilerinin bir yansıması olabilir. Bu sonuçlar üzerinde COVİD-19 enfeksiyonunun yanı sıra hastaların biyolojik tedavilere ara vermelerinin ne düzeyde etkili olduğunun ortaya konulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

[PS-29]

TEKRARLAYAN VASKÜLİT ATAKLARI İLE SEYREDEN BİR BRUSELLOZ OLGUSU

Yasemin Özkan

Brusellozis birçok sistemi etkileyen bir zoonozdur. Biz brusellozise bağlı tekrarlayanvaskülit tablosu ile kliniğimize başvuran 36 yaşında bayan hastayı sunarak, ülkemiz gibi Brusella enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde vaskülit ayırıcı tanısında mutlaka akılda tutulması gerektiği mesajını vermeyeni amaçladık.

Anahtar Kelimeler: vaskülit atakları, bruselloz olgusu

A CASE OF BRUCELLOSIS WITH A RECURRENT VASCULITIS ATTACK

GİRİŞ

Brusellozis Brucellagenusundan bakterinin neden olduğu bir zoonotikinfeksiyon hastalığıdır (1).Bruselloziste klinik görünümler hastalığa özgül olmayıp hemen her organ etkilenebilmektedir (2). Çeşitli multisistemik hastalıkları taklit edebilmesi ve geniş bir klinik polimorfizm gösterebilmesi bruselloziste sıklıkla yanlış teşhise, tedavide gecikmeye ve hastalığa bağlı komplikasyonların artmasına yol açmaktadır (3). En sık etkilenen sistemler lokomotor, gastrointestinal, genitouriner, hematolojik, kardiyovasküler, solunum ve santral sinir sistemidir (4,5). Cilt tutulumu olguların %0.4-17'sinde bildirilmiştir (3). Biz burada brusellozise bağlı tekrarlayan vaskülit tablosu ile kliniğimize başvuran hastanın sunulmasını amaçladık.

OLGU SUNUMU

36 yaşında bayan hasta son 2 haftadır devam eden her 2 bacak ön yüzde döküntü şikayeti ile cildiye polikliniğine başvurmuş. Hastanın fizik muayenesinde her 2 tibia ön yüzde basmakla solmayan yaygın makulopapüler lezyonları olması üzerine eksizyonel cilt biyopsisi yapılmış ve biyopside küçük damarlar çevresinde damar duvarını infiltre eden mikst iltihabi hücreler, damarlar çevresinde lökositoklastazis ve ekstravaze eritrositler tespit edilmişti. Lökositoklastikvaskülit tanısı alan hastaya vaskülite yönelik tedavi başlanmış, takipte lezyonlarda artış gözlenen hastanın daha önce de benzer şikayetleri olduğunu ve o dönemde brusellozis tanısı aldığını ifade etmesi üzerine hastaya coombs'lu brusella aglütinasyonu çalışılmış ve titre sonucu 1/640 olarak gelen hasta enfeksiyon hastalıkları birimine konsulte edilmiştir.

Hastanın anamnezinde yaklaşık 2 aydır devam eden kas ve eklem ağrıları, halsizlik, üşüme titreme ve döküntü şikayeti mevcuttu. Özgeçmişinde ventrikulo peritoneal şant operasyonu geçirdiği ve düzenli olarak antiepileptik kullandığı öğrenildi.Brusellaya yönelik risk faktörleri sorgulandığında taze peynir tüketimi öyküsü tespit edildi. Daha önce birkez her 2 tibia ön yüzde benzer şekilde lezyonların görüldüğü ve hastaya yapılan biyopsi ile vaskülit tanısı konduğu öğrenildi. Hastada gelişen vaskülitin nedeninin her bruselloz olarak saptandığı ve tedavi sonrası iyileşme sağlandığı belirtildi.

Fizik muayenede her 2 tibia ön yüzde yaygın basmakla solmayan makülopapüler lezyonları mevcuttu, diğer sistem incelemeleri normaldi. Hastanın laboratuvar incelemesinde beyaz küre sayısı 7800/µl, Hb. 11.4 g/dL, PLT: 300.000/µl, AST:30 U/L, ALT:28 U/L, Eritrosit

sedimentasyon hızı:55, C Reaktif Protein:28.3 idi. C3 66 mg/dl (90-180), C4 20 mg/dl (10-40), IgA 28mg/dl (70-400), IgG 2400mg/dl (700-1600), IgM 700 mg/dl (40-230)idi. RF 24 IU/mL (<14). Coombs'lu brusella aglütinasyonu 1/640 olarak tespit edildi. Hastanın Brusella IgM ve IgG'si pozitif olarak saptandı. Hastaya rifampisin 1x600 mg/gün oral ve doksisiklin 2x100 mg/gün oral tedavisi başlandı. Takipte 1 hafta sonraki kontrolde lezyonların gerilediği tespit edildi. 6 haftalık tedavi sonunda hastanın kliniğinde tamamen düzelme sağlandı.

TARTIŞMA

Brusellozistе görülen kutanöz tutulumlara 1940'larda tanımlanmıştır (6).Bu bulgular direkt inokulasyon, hipersensitivitefenomeni, immün komplekslerin birikimi ve hematojen yolla veya direkt invazyonu sonucu gelişebilmektedir.Brusellozistе deri tutulumu eritem, papül, peteşi, ürtiker, eritema nodosum, subkutanöz abse ve kutanöz vaskülit olarak karşımıza çıkabilir (4,5).

Ariza ve ark en sık görülen kutanöz bulguların dissemin erythematous, papulo nodulerberuption ve eritema nodosum olarak tespit etmiş ve olguların %6'sında görüldüğünü bildirmişlerdir (7) . Akçalı ve ark ları %5.7 hastada brusellozisle birlikte cilt tutulumu saptamışlardır (8). Artuz ve ark brusellozisli hastalarda cilt bulgusu olarak en sık eritemanodosum, Metin ve ark ise en sık ürtiker benzeri papüller tespit etmişlerdir (8,9)

Brusellozise bağlı vaskülitik lezyonlar daha az olarak bildirilmiştir (6).Yrivarren ve Lopez Brusellozisli kriyoglobulinemi ve kutanözvaskülit tanımlamışlardır (10).İmmunolojik mekanizmalar bu hastalarda hastalık patogenezinde ciddi bir rol oynamaktadır (6). Dizbay ve ark (11) brusellozise bağlı peritonit ve lökositoklastikvaskülit, Lazcano ve ark (12) renal yetmezlikle seyreden mikskriyoglobulinemi, kutanözvaskülit ve peritonit gelişen bir olgu bildirmişler ve kriyoglobulinlerin gelişen tüm tabloya(renal, hepatik ve kutanöz) aracılık ettiği ve/veya neden olduğu sonucuna varmışlardır. Dizbay ve ark hipokomplemantemi, artmış poliklonal immunglobulinler, romatoid faktör ve P-ANCA pozitifliği, renal yetmezlik, lökosit klasik vaskülit tablosunda mikskriyoglobulineminin merhaba etkili olduğunu belirtmişlerdir. Benzer olarak olgumuzda da hipokomplemantemi, artmış poliklonalimmunglobulinler, romatoid faktör pozitifliğinin olması ve tekrarlayan vaskülit atakları ile seyretmesi altta yatan bir immunolojik abnormaliteyi kuvvetle düşündürmektedir.

Vicaro ve ark (13)maculonoduler ve purpurik lezyonlarla ortaya çıkan ve cilt biyopsisindedamar duvarında immünglobulin ve kompleman depolanması olmayan granulamatozvaskülit olgusu tanımlamışlardır. Nagore ve ark (14) ve Karaali ve ark (15) lökositoklastikvaskülit ile seyreden brusellozis olguları bildirmişlerdir, brusellozise yönelik tedavi başlanmasından sonra lezyonlar 48 saat içinde gerilemiştir.Benzer olarak olgumuzda da lezyonlar brusellozise yönelik tedavi başlandıktan sonra hızla gerilemiştir.

Sonuç

Brusellozistе cilt tutulumu ve bunun bir bulgusu olarak vaskülitik lezyonlar nadir görülmektedir. Bu nedenle ülkemiz gibi Brusella enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde vaskülit ayırıcı tanısında brusellozis mutlaka akılda tutulmalıdır.

[PS-30]

MİYOZİT İLE PREZENTE OLAN BEHÇET HASTALIĞI: VAKA SUNUMU

Zehra ÖZSOY, Umut KALYONCU
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI & ROMATOLOJİ BİLİM DALI

GİRİŞ

Behçet hastalığı (BH), tekrarlayan oral aftöz lezyonlar, genital ülserler ve oküler tutulum ile karakterize seyreden sistemik bir vaskülittir. Gastrointestinal, nörolojik, vasküler ve kas-iskelet sistemlerinin de inflamatuvar ataklar şeklinde tutulumları görülebilir. BH'ında kas tutulumu ile karakterize miyozit tablosuna oldukça nadirdir (1). Bu bildiride; nekrotizan myozit ile prezente olan ve eşlik eden diğer klinik bulgularla beraber BH tanısı koyduğumuz bir vakayı sunmaktayız.

OLGU SUNUMU

26 yaşında erkek hasta, 4 yıldır yılda iki ile üç kez bilateral topuktan başlayıp baldıra yayılan ağrı ve baldırda hassas sertlik şikayetiyle başvurdu. Şikayetlerine terleme ve titreme de eşlik ediyordu ancak ateşi yoktu. Öyküsünde, en son atağında 10 gün kadar amoksisilin klavulonat ve siprofloksasin antibiyotik tedavisi almıştı. Romatolojik sorgulamasında rekürren oral aft öyküsü ve şüpheli bir genital ülser öyküsü saptandı. Fizik muayenesinde genital ülser skarı ve tibia ön yüzünde eritem nodozum benzeri lezyonlar saptandı. Laboratuvar testlerinde CK: 50 U/L, CRP: 8,44 mg/dl, prokalsitonin:0,12 ng/m ve lökosit: $16,7x10^{3}/\mu l$ değerleri saptandı. Kruris MRG'de multifokal kitlesel lezyon odakları görüldü. Bu lezyonlardan mikroabse ön tanısıyla USG eşliğinde biyopsi alındı. Lezyon içeriği pürülandı, ancak püy ve kan kültürlerinde üreme olmadı, ARB negatif sonuçlandı. Patolojisi kan elemanları ve birkaç fibröz bağ doku elemanı olarak sonuçlandı. Tibia ön yüzdeki nodülden biyopsi yapıldı, patoloji sonucu pannikülit olarak raporlandı. Gönderilen ANA, ENA ve ANCA; HLA B5, B51 tetkikleri ve paterji testi negatifti. Göz muayenesinde üveit bulgusu tespit edilmedi. Tüm bulgular değerlendirildiğinde Behçet hastalığı tanısıyla hastaya 32 mg MPZ po. başlandı.

SONUÇ

Behçet hastalığı seyrinde görülen miyozit immunosupresif tedaviye ikincil bakteriyel enfeksiyon yada primer hastalığın tutulumuna bağlı olarak görülebilmektedir. Enfeksiyöz miyozitte immunsüpresif tedavi kontrendike olması nedeniyle, primer hastalık tutulumundan ayırt etmek oldukça önemlidir. Literatürdeki kısıtlı sayıdaki olgular raporları göz önüne alındığında; multipl odak, bilateral tutulum, daha hafif bir klinik seyir, ataklar halinde seyir, BH ilişkili diğer semptom ve bulguların varlığı, yayma ve kültürde enfeksiyöz bir ajan gösterilememesi primer hastalık ilişkili bir miyozit tablosunu düşündürür. Manyetik rezonans görüntülemede kas dokusunun değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografiden daha üstündür. Ancak enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz miyozit ayrımında spesifik MRG bulgularının bulunmaması nedeniyle; kesin tanı için biyopsi ve hücre kültürü önerilmektedir. Doku kültürün negatif olmaması ve biyopside fokal kas nekrozu, perivaskülit ile karakterize nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu görülebilmektedir. Nekrotizan miyozit tanısı konulan bu hastalar steroid tedavisinden ciddi fayda görmektedir (2).

Bizim vakamızda eritema nodozum, oral aft, genital aft gibi Behçet hastalığına spesifik klinik bulguların yanı sıra kas tutulumlarının radyolojik görüntülemede bilateral ve multipl olması, yayma ve kültür sonuçlarının bakteriyel enfeksiyon yönünden negatif olması, antibiyotik tedavisinden fayda görmemesi ve daha önce immunosüpresif tedavi almamış olması BH'ı ilişkili miyozit tanısına götürmüştür. Tedavi prosedürlerinin farklı olması

nedeniyle BH ile ilişkili miyozit ve enfeksiyöz miyozit ayırıcı tanısı oldukça önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler
Behçet, Miyozit, Vaskülit

Kaynaklar

1- Jo SE, Kim YJ, Lee KE et al. Muscular involvement of Behçet's disease: ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging findings. Clinical Imaging 2012: 36: 643–646

2- Sarui H, Maruyama T, Ito I et al. Necrotising myositis in Behçet's disease: characteristic features on magnetic resonance imaging and a review of the literature. Ann Rheum Dis 2002;61:751–752

[PS-31]

ERİŞKİN DÖNEMDE TANI ALIP MİKOFENOLAT MOFETİL İE REMİSYONDA SEYREDEN ADENOZİN DEAMİNAZ-2 EKSİKLİĞİ VAKASI

Ayşe Elif Boncukcuoğlu1, Zeynep Dilara Selçuk1, Kerem Acabay2,Fatma Alibaz Öner2 , Haner Direskeneli2,

GİRİŞ

Deficiency of adenosine deaminase 2 (DADA2) eksikliği nadir, resesif kalıtım ve değişken penetrans gösteren otoinflamatuar bir hastalıktır. Klinik olarak ön planda vaskülit, kemik iliği bozuklukları, immun yetmezlik ,sistemik inflamasyon bulguları ile prezente olup vakaların %77'si 10 yaşın altında tanı almaktadır.

OLGU SUNUMU

34 yaşında kadın hasta merkezimiz Romatoloji kliniğine 2009 yılında 12 yaşından beri olan livedo retikülaris nedeni ile başvurdu. Yapılan değerlendirmede lezyonlarının vücudunda extremiteler ve gövdede yaygın olarak bulunduğu gözlendi. Hastadan alınan anamnezde Raynaud fenomeni yanında 2000 yılında(hasta 24 yaşındayken) geçirilmiş bir serebrovasküler olay(SVO) öyküsü mevcuttu. SVO tanısı dış merkeze yüzde uyuşma, baş dönmesi, dengesizlik, yutma güçlüğü şikayetleri ile başvurusu sonrasında çekilen difüzyon kranial MR'da bulbus sağ posterior lateralinde ve inferior serebellar pedinkül lokalizasyonunda akut iskemik alan saptanması ile konulmuş idi. Laboratuvar tetkiklerinde lenfopeni dışında anlamlı bulgu görülmedi, istenilen otoantikor testlerinden P-ANCA, C-ANCA, ANA, ENA profili, ACA antikorları ve kriyoglobulin testleri negatif olarak saptandı. Hastadan cilt biyopsi alındı: dermis ve subkutan yağ dokusu sınırında küçük çaplı birkaç damarda nekrotizan vaskülit ile uyumlu bulgular görüldü. Hasta ön planda Poliarteritis nodoza ve undiferansiye bağ doku hastalığı olarak değerlendirilerek azatioprin, hidroksiklorokin ve warfarin tedavisi başlandı. Vasküler tutulum ve mikroanevrizma açısından batın mr anjio çekildi ancak anevrizmatik görünüm saptanmadı. Nöropati açısından yapılan EMG incelemesinde de nöropati açısından anlamlı bulgu görülmedi. Takiplerinde lenfopeni nedeni ile azatioprin doz idamesinde zorlanılması ve cilt lezyonlarının sebat etmesi üzerine bir dönem kolşisin bir dönem de sulfasalazin tedavileri denendi ancak anlamlı klinik yanıt görülmediğinden kesildi. 2020 haziran ayında hastanın döküntülerinde artış, artralji ve akut faz reaktanlarından yükselme (CRP:111 mg/dl Eritrosit sedimantasyon hızı :68 mm/st) ile başvurusu ardından metilprednizolon 16 mg/g başlandı. Lökopeni nedeni ile azatioprin maksimum doza çıkılamadığından azatioprin tedavisi de kesilerek mikofenolat mofetil(MMF) tedavisine geçildi. Metilprednizolon ve MMF tedavisi altında lezyonları gerileyen hastanın takibinde metilprednizolon basamaklı doz düşümü ile 14 aylık kullanım sonrası kesildi. Merkezimizdeki takiplerde DADA2 farkındalığının artması üzerine hastadan ADA2 (adenozin deaminaz-2) gen analizi istendi. Genetik analiz sonucunda c.139G>A.pGly47Arg ve c.1072G>A.Gly358Arg missense heterozigot varyantlar saptandı ve mevcut bulgular DADA2 Sendromu açısından anlamlı olarak kabul edildi. Hasta takiplerinde MMF, hidroksiklorokin ve antikoagülan olarak edoxaban tedavileri ile remisyonda seyretti.

SONUÇ

DADA2 Sendromu temel olarak 3 klinik tablo ile prezente olabilmekte olup bunlar vaskülopati, immün yetmezlik ve kemik iliği baskılanması tablolarıdır. Bu 3 klinik tablo bazı vakalarda overlap göstermekte olup hastalık yönetimi klinik fenotipte hangi tablonun baskın oluşuna göre yapılmaktadır(1,2). Vaskülopati ve sistemik inflamasyonun baskın olduğu vakalarda immunsüpresif tedavinin başarılı olduğu gösterilmiştir. İmmunsupresif tedavide

anti-TNF tedaviler ön planda olmakla birlikte azatioprin, siklosporin, takrolimus, siklofosfamid, talidomid ve mikofenolat mofetil ile de tedavi başarıları mevcuttur(1).
Sunduğumuz vaka erişkin dönemde tanı alan vaskülopati ve sistemik inflamasyon baskın fenotipte olup mikofenolat mofetil ve kortikosteroid tedavisi ile remisyonda seyreden bir vakadır. Vaskülit fenotipi açısından PAN ile benzerlik gösteren vakalarda DADA2 açısından dikkatli olunmalıdır.



1)Meyts I, Aksentijevich I. Deficiency of Adenosine Deaminase 2 (DADA2): Updates on the Phenotype, Genetics, Pathogenesis, and Treatment. J Clin Immunol. 2018 Jul;38(5):569-578. doi: 10.1007/s10875-018-0525-8. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29951947; PMCID: PMC6061100.
2)Nanthapisal S, Murphy C, Omoyinmi E, Hong Y, Standing A, Berg S, Ekelund M, Jolles S, Harper L, Youngstein T, Gilmour K, Klein NJ, Eleftheriou D, Brogan PA. Deficiency of adenosine deaminase type 2: a description of phenotype and genotype in fifteen cases. Arthritis Rheumatol. 2016;68(9):2314–2322. doi: 10.1002/art.39699

Dijital Dönüşüme Hazır mısınız?



İstanbul

İçerenköy Mahallesi Çayır Caddesi
No:5 Bay Plaza Kat:12 Ataşehir / İstanbul
+90 216 573 18 36

Ankara

Güzeltepe Mahallesi Özvatan Caddesi
No:38/3 06690 Çankaya / Ankara
+90 312 438 10 39

www.devent.com.tr info@devent.com.tr #deventsocial