

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

SIK GÖRÜLEN ROMATOLOJİK HASTALIKLAR

EDİTÖR

Prof. Dr. Sedat YILMAZ

YAZARLAR

Prof. Dr. Sedat YILMAZ

Prof. Dr. Muhammet ÇINAR

Doç. Dr. Duygu TECER

Doç. Dr. Emre TEKGÖZ

Doç. Dr. Seda ÇOLAK

Doç. Dr. Dilek TEZCAN

Uzm. Dr. Fahrettin BIÇAKÇI

Uzm. Dr. Muhammed CANBAŞ

Uzm. Dr. Özlem KILIÇ

Uzm. Dr. Mehmet Nur KAYA

Uzm. Dr. Halil İbrahim Yiğit ATLI

Uzm. Dr. Merve SUNGUR ÖZGÜNEN

Uzm. Dr. Ezgi Çimen GÜNEŞ

İÇİNDEKİLER

Ön Söz

Prof. Dr. Sedat YILMAZ

- 3** Romatoid Artrit
Uzm. Dr. Emine Büşra ATA
Doç. Dr. Duygu TECER
- 8** Sistemik Lupus Eritematozus
Uzm. Dr. Mehmet Nur KAYA
Prof. Dr. Sedat YILMAZ
- 13** Primer Sjögren Sendromu
Uzm. Dr. Özlem KILIÇ
- 20** Sistemik Skleroz
Uzm. Dr. Merve SUNGUR ÖZGÜNEN
Prof. Dr. Sedat YILMAZ
- 25** İdiyopatik İnflamatuar Miyopatiler
Doç. Dr. Dilek TEZCAN
- 34** Ankilozan Spondilit
Doç. Dr. Seda ÇOLAK
- 41** Psöriatik Artrit
Uzm. Dr. Muhammed CANBAŞ
- 47** Ailevi Akdeniz Ateşi
Uzm. Dr. Fahrettin BIÇAKCI
- 52** Kristal İlişkili Artritler
Doç. Dr. Emre TEKGÖZ
- 58** Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı
Uzm. Dr. Halil İbrahim Yiğit ATLI
Prof. Dr. Muhammet ÇINAR
- 66** Antifosfolipid Antikor Sendromu
Uzm. Dr. Ezgi Çimen GÜNEŞ
Prof. Dr. Muhammet ÇINAR

ÖN SÖZ

Değerli meslektaşlarım,

Romatoloji, her ne kadar İç Hastalıkları ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Dalları uzmanlarının alabildiği bir Yan Dal ihtisası olsa da, bu uzmanların dahi mesafeli olduğu, az bilinen ve nadir olduğu düşünülen hastalıklarla ilgilenen bir disiplindir. Sanılanın aksine romatolojik hastalıklar nadir olmayıp, kümülatif prevalansı yetişkin popülasyonun neredeyse %10'unu ilgilendirmektedir. Diğer açıdan bakılacak olursa ise, romatolojik hastalıkların temel özelliklerini oluşturan ve ayırıcı tanısında yer alan bel ağrısı, eklem ağrısı gibi semptomlar ise tüm dünyada birinci basamak sağlık hizmeti sunucularına en sık yapılan başvuru nedenleri arasındadır. Hastalık spektrumunun genişliği, klinik bulguların ve ilişkili disiplinlerin de çokluğunu beraberinde getirmektedir. Bu da, romatolojik hastalıkların klinik branşlarla ilgilenen tüm hekimlerin karşısına çıkabileceğini akla getirmelidir.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de romatolojik hastalıklarda semptom başlangıcı-teşhis süresi çoğunlukla yıllarla ifade edilmektedir. Tüm bu noktaları temel alarak, sık görülen romatolojik hastalıkları, ayrıntılarda boğulmadan, temel ve yol gösterici özelliklerini özetleyen bir kitap hazırlamak istedik. Üniversitemizin desteği ve teşvikiyle oluşturulan bu eserin, tüm hekimlere ve nihayetinde de hastalarımıza faydası olacağını temenni ediyorum.

Sevgi ve saygılarımla.

Prof. Dr. Sedat YILMAZ

Editor

ROMATOİD ARTRİT

Uzm. Dr. Emine Büşra ATA
Doç. Dr. Duygu TECER

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), başta küçük eklemler olmak üzere, tüm sinovyal eklemleri tutarak eklem destrüksiyonu ve dizabilitesine neden olan kronik, progresif inflamatuvar bir hastalıktır.

EPİDEMİYOLOJİ

Kadınlarda, erklerden 2-3 kat daha fazla sıklıkta görülen RA, her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık başlangıç kadınlarda 50-60, erkeklerde 65-75 yaş aralığındadır.

KLİNİK ÖZELİKLERİ

Hastaların etkilenen eklemlerinde, ağrı ve uzun süreli inaktive sonrasında tutukluk hissi vardır. Muayenede, inflame eklemlerde yumuşak dokuda şişlik, palpasyon ile hassasiyet, ısı artışı ve efüzyon saptanır. İlerlemiş hastalık varlığında eklem hareket açıklığında azalma ve deformiteler de tabloya eklenir.

a. El eklemleri

Metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PİF) eklemler neredeyse her zaman etkilendir. Tutulum genellikle simetriktr. İkinci ve üçüncü parmak eklemleri diğer parmaklara göre daha sık tutulur. Fleksör tenosinovit sık görülür ve tetik parmağa sebep olabilir. Hastalığın geç dönem bulguları ise, kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi, başparmakta Z deformitesi ve MKF eklemlerde subluksasyondur.

b. El bileği

El bileği tutulumu da genellikle simetriktr. Şişlik el bileği dorsalinde özellikle de ulnar stiloid üzerinde daha belirgindir. Radioulnar ligamentteki laksisitenin sonucu olarak, ulnar stiloidin dorsal bölgesine bastırıldığında ulnar stiloid aşağı ve yukarı hareket eder. Bu duruma ‘piyano işareti’ denilir. Karpal tünel sendromu ve daha az sıklıkla ulnar sinir tuzak nöropatisi görülebilir. Kronik inflamasyon sonucunda, ‘zigzag deformitesi’ oluşabilir.

c. Dirsek

Romatoid nodül ve olekranon bursiti görülebilir. Olekranon ve ulna proksimalinin ekstansör yüzeyi romatoid nodüllerin sıklıkla görüldüğü bölgelerdir. Lateral epikondil ve olekranon arasında sinovit palpe edilebilir. İlk olarak ekstansiyon kaybı gelişir. Dirseğin medial ve lateral stabilize edici yapılarını değerlendirmek amacı ile dirseğe varus ve valgus stres testleri yapılmalıdır. Ulnar sinir tuzak nöropatisi gelişebilir.

d. Omuz

Omuzda hem artiküler hem de periartiküler yapılar etkilenebilir. Omuz tutulumunda ağrı fazladır ve deltoid bölgesine yayılabilir. Glenohumeral eklem effüzyonu nadiren ön yüzde kitle (omuz yastığı) olarak prezente olabilir. Rotator kaf tutulumu siktir. Tendonlarda ve bursalardaki inflamasyon sonucunda sıkışma (impingement) bulguları ve ilerleyen dönemlerde tendon rüptürleri olabilir.

e. Ayak bileği

Romatoid artritli hastaların %13’ünde hastalık ayak eklemlerinde tutulum ile başlayabilir. Hastalığın seyri sırasında %90 hastada ayak ve ayak bileği tutulumu ortaya çıkabilir. Hastaların %90’ında ön ayak, %66’sında subtalar eklem, %9’unda ayak bileği tutulumu olur. Hastalar

yürümekte zorlandıklarını, şişlik sebebi ile ayakbükülerinin küçük geldiğini ifade ederler. Tenosinovit, posterior tibial tendonda sık görülür ve hasta parmak ucunda durmakta zorlanabilir. Tarsal tünelde posterior tibial sinirin kompresyonuna sebep olabilir.

f. Diz

İlk klinik bulguların diz ekleminde başlaması daha destrüktif bir gidişatı predikte eder. Eklem efüzyonu fleksiyonda kısıtlılığa sebep olabilir. Baker kisti varlığında, diz arkasında ağrı ve gerginlik hissi olur. Persistan inflamasyon, progresif kartilaj hasarı, laksiyite, quadriseps kas atrofisi, güçsüzlük, kontraktür ve yürüme zorluğuna sebep olabilir.

g. Kalça

Kalça eklemi, uzun süreli hastalığı olanlarda daha sık tutulur ve kalça tutulumu olanlarda periferik eklem tutulumu daha destrüktiftir. Hastalar kasık ağrısı ya da kalçadan yansıyan ağrı sebebi ile diz medialinde ağrıdan yakınır. Yürüyüş antalgiktir. Ayrıca özellikle uzun süreli steroid kullanım öyküsü olanlarda avasküler nekroz ortaya çıkabilir. Trokanterik bursit ya da iliopsoas bursiti varlığında kalça lateralinde palpasyon ile ağrı olur.

h. Servikal omurga

En sık etkilenen servikal segmentler atlanto-oksipital ve atlanto-aksiyel (C1-C2) artikülasyonlardır. RA'da servikal instabilitenin en sık sebepleri, atlantoaksiyel subluksasyon, baziller invajinasyon ve subaksiyel subluksasyondur. Boyun, oksiput, retroorbital ve temporal bölgede ağrı en erken semptomlardır.

i. Temporomandibuler eklem

Temporomandibuler eklem tutulumu uzun süreli ve şiddetli hastalığı olan kişilerde daha sık görülür. Eklemde ağrı, hassasiyet, şişlik, krepitasyon ve ilerlemiş vakalarda hareket kısıtlılığı görülebilir.

Ekstraartiküler tutulum:

Romtoid artritli hastaların %17,8-40,9'unda ekstra artiküler tutulum olabilmektedir ve artmış mortalite ve morbiditeye sebep olurlar. Otoantikor pozitifliği (RF, anti-CCP, ANA), HLA-DR4*0401 pozitifliği, sigara kullanımı ve uzun hastalık süresi ekstraartiküler tutulum için risk faktörleridir.

TANI

Patognomonik bir test yoktur. Anamnez, fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarının birlikte yorumlanması ile tanı konulmaktadır. On sekiz yaşın üzerinde, özellikle el ve ayak eklemlerinde simetrik poliartrit şikâyeti olan kişilerde mutlaka ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Hasta bazında tanı koymaktan ziyade, klinik araştırmalarda, hasta gruplarının belirlenmesinde ortak bir dil oluşturmak amacı ile 2010 yılında ACR ve EULAR tarafından yeni sınıflama kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 1).

LABORATUVAR

Akut faz reaktanları ve otoantikorlar, tanının doğrulanmasına yardımcı olmakla birlikte, prognozun belirlenmesini, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesini ve tedaviye yanıtın ölçülmesini sağlayacaktır.

a. Akut faz proteinleri (akut faz reaktanları)

C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) klinik pratikte en sık kullanılan akut faz reaktanlarıdır. CRP, ESH ile kıyaslandığında hastalık aktivitesi ile daha fazla koreledir, inflamatuvar durumdaki değişikliklere daha hızlı yanıt verir, yaştan ve cinsiyetten etkilenmez,

sinovyumdaki histolojik değişiklikler ile koreledir, seri ölçümleri radyolojik progresyon ile daha ilişkilidir.

b. Otoantikörler

Romatoid faktör (RF), RA'lı hastalarda sensitivitesi %60-90, spesifitesi %48-92 arasında değişmektedir. Sağlıklı bireylerde, diğer otoimmün hastalıklarda, kronik enfeksiyonlarda (hepatit B, hepatit C, tüberküloz, sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs, HIV, subakut bakteriyel endokardit) ve yaşlılarda pozitif olabilmesi sebebi ile spesifitesi düşüktür. Hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde RF düzey takibi önerilmemektedir.

Anti-sitrüline protein antikörler (ACPA), klinik semptomlar ortaya çıkmadan yıllar önce kanda tespit edilebilir. İkinci nesil anti-CCP (anti-CCP2) testinin spesifitesi (%98-99) olmakla birlikte, sensitivitesi erken RA' da %61,6, geç RA' da %75,2 ve tüm RA hastalarında %71,7 olarak bulunmuştur. Ancak, sağlıklı insanların %1-3'ünde bulunabilir.

c. Hematolojik ve Biyokimyasal testler

Hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tedaviye karar vermede, tedavi ile ilişkili yan etkilerin takibinde ve hastalık ile ilişkili komplikasyonların saptanmasında önemlidir. Kullanılan ilaçlara, hastanın yaşına ve komorbid hastalıklarına bağlı olarak belirli aralıklar ile bu testler değerlendirilmelidir.

GÖRÜNTÜLEME

Görüntüleme yöntemleri, RA tanısında olduğu kadar takip ve hastalık progresyonunun belirlenmesinde de önemlidir. Görüntüleme teknikleri içerisinde konvansiyonel radyografi (KR), ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sintigrafiden yararlanılmaktadır. KR'de en erken radyografik bulgu yumuşak doku şişliğidir. Hastalığın ileri evrelerinde, periartiküler osteopeni/osteoporoz, erozyon, eklem aralığında daralma ve subkondral kist görülebilir. USG ve MRG ile subklinik inflamasyonu saptanabilir.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi:

Hastalık aktivitesinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilebilmesi için kompozit indeksler geliştirilmiştir. En sık olarak hastalık aktivite skoru (Disease Activity Score, DAS) veya bir modifikasyonu kullanılmakla birlikte Basitleştirilmiş Hastalık Aktivite İndeksi (Simplified Disease Activity Index, SDAI) ve Klinik Hastalık Aktivite İndeksi (Clinical Disease Activity Index, CDAI) de kullanılabilir.

TEDAVİ

Romatoid artrit tedavisinde ana hedef, tanının en kısa sürede konularak uygun tedaviye hızlıca başlanmasıdır. Medikal tedavi, egzersiz ve gerekli hallerde ortezler ve yardımcı cihazlar ile desteklenmelidir. 2014 yılında önerilen nomenklatür ile hastalık modifiye edici ilaç (DMARD)'lar, sentetik kimyasal bileşikler (sDMARD) ve biyolojik ajanlar (bDMARD) olmak üzere iki ana grupta ele alınmaktadır.

1. Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

A. Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (csDMARD): Metotreksat, leflunomid, sülfasalazin, hidroksiklorokin

B. Hedefe Yönelik Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (tsDMARD): Tofasitinib, barisitinib, upadasitinib

2. Biyolojik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

A. Biyo-orijinal Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (boDMARD): Antitümör nekrozis faktör-alfa tedaviler (*infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab, sertolizumab*); T hücre kostimülasyon blokörü (*abatasept*); B lenfosit modülatörleri (*Rituksimab*), IL-1 reseptör antagonisti (*anakinra*), IL-6 reseptör antagonisti (*tosilizumab*)

B. Biyo-benzer Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (bsDMARD)

Ülkemizde bugün için infliksimab, etanercept, adalimumab ve rituksimabın biyo-benzerleri bulunmaktadır.

Tablo 1. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit (RA) Sınıflama Kriterleri

	Puan
Taranması gereken hastalar 1. En az bir eklemden klinik olarak sinovit varlığı (şişlik)* 2. Sinoviti açıklayacak başka bir hastalığın olmaması †	
Romatoid artrit klasifikasyon kriteri, skora dayalı bir algoritmadır. Hastanın kesin RA olarak sınıflandırılabilmesi için, toplam skorunun $\geq 6/10$ olması gerekmektedir.‡	
A. Eklem tutulumu§	
1 büyük eklem ¶	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu var veya yok)#	2
4-10 küçük eklem (eşlik eden büyük eklem tutulumu var veya yok)	3
>10 eklem (en az biri küçük eklem)**	5
B. Seroloji (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)††	
Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük-pozitif RF veya düşük-pozitif ACPA	2
Yüksek-pozitif RF veya yüksek-pozitif ACPA	3
C. Akut faz parametreleri (Sınıflama için en az bir test sonucu gereklidir)‡‡	
Normal CRP ve normal ESR	0
Anormal CRP veya anormal ESR	1
D. Semptom süresi §§	
<6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

* Bu kriterler, semptomları yeni başlayan hastaları sınıflamayı amaçlamaktadır. Ek olarak, RA'nın tipik eroziv değişiklikleri görülen ve daha öncesinde 2010 kriterlerini sağlayacak öyküsü olan hastalar da RA olarak sınıflandırılabilir. Uzun süredir hastalığı olan, hastalığı tedavi altında ya da tedavisiz inaktif olan hastalarda dahil olmak üzere, eski tıbbi kayıtlarına göre daha öncesinde 2010 kriterlerini karşılayan hastalar da RA olarak sınıflandırılmalıdır.

† Ayırıcı tanıları hastalar arasında farklılık gösterse de sistemik lupus eritematozus, psöriatik artrit ve gut gibi hastalıkları içermelidir. Ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulacak hastalıklar net değilse, deneyimli bir romatoloji uzmanına konsülte edilmelidir.

‡ Puanı <6/10 olan hastalar RA olarak sınıflanamasa da, zamanla kriterleri karşılayabileceği için tekrar değerlendirilmelidir.

§ Eklem tutulumu, fizik muayenede hassas ya da şiş eklem bulunmasıdır. Bu durum görüntüleme yöntemi ile sinovit varlığı gösterilerek doğrulanabilir. Distal interfalangeal eklem, 1.

karpometakarpal eklem ve 1. MTF eklem muayene dışı tutulmuştur. Eklem dağılımı, etkilenen eklem sayısı ve lokalizasyonlarına göre kategorize edilebilir. Eklem tutulum paterni mümkün olan en üst kategoride değerlendirilmelidir.

¶Büyük eklemler: omuz, dirsek, kalça, diz ve ayak bileği

#Küçük eklemler: MKF, PİF, 2-3-4-5 MTF eklemler, baş parmak interfalangeal eklemi ve el bilekleri

** Bu kategoride, etkilenen eklemlerden en az 1 tanesi küçük eklem olmalıdır. Diğer eklemler, temporomandibular, akromiyoklavikular, sternoklavikular eklem gibi herhangi bir yerde spesifik olarak listelenmeyen diğer eklemler de dahil, büyük ve küçük eklemlerin herhangi bir kombinasyonu olabilir.

†† Negatif sonuç, normalin üst limitine eşit veya daha düşük laboratuvar değerlerini ifade eder. Düşük pozitif sonuç, normalin üst limitinden yüksek ancak üst limitin 3 katından daha düşük laboratuvar değerlerini; yüksek pozitif, normalin üst limitinden 3 veya daha fazla kat yüksek laboratuvar değerlerini ifade etmektedir. Eğer RF sonucu sadece pozitif veya negatif olarak biliniyorsa, pozitiflik düşük pozitif olarak değerlendirilmelidir.

‡‡ Lokal laboratuvar standartlarına göre normal ya da anormal olarak tanımlanır.

§§Semptomların süresi, tedavi durumundan bağımsız olarak, muayenede klinik olarak tutulduğu tespit edilen eklemlerdeki sinovite bağlı ağrı, şişlik, hassasiyet gibi semptomların hasta tarafından bildirilen süresidir.

KAYNAKLAR

1. Aletaha, D., et al., 2010. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 62, 2569-81.
2. Brasington, R.D., Miner, J.J., 2019. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology*. Vol., M.C. Hochberg, E.M. Gravalles, A. Silman, J.S. Smolen, M.E. Weinbaltt, M.H. Weisman, ed. Elsevier, Philadelphia, pp. 760-767.
3. Emery, P., et al., 2007. Evidence-based review of biologic markers as indicators of disease progression and remission in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 27, 793-806.
4. Jennette, J.C., et al., 1994. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 37, 187-92.
5. Kang, E.H., Ha, Y.J., Lee, Y.J., 2020. Autoantibody Biomarkers in Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 21.
6. Posalski, J., Weisman, M.H., 2009. Articular and Periarticular Manifestations of Established Rheumatoid Arthritis. In: *Rheumatoid Arthritis*. Vol., M.C. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen, M.E. Weinbaltt, M.H. Weisman, ed.^eds. Mosby Elsevier, pp. 49-62.
7. Sanchez-Sotelo, J., 2016. Elbow rheumatoid elbow: surgical treatment options. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 9, 224-31.
8. Sezer, S., Turgay, T.M., 2020. Romatoid Artrit Epidemiyolojisi, Klinik Özellikleri ve Tanısı. In: *Romatoid Artrit Vol.*, A. Ateş, ed.^eds. Türkiye Klinikleri, Ankara, pp. 8-13.
9. van Venrooij, W.J., van Beers, J.J., Pruijn, G.J., 2011. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. *Nat Rev Rheumatol.* 7, 391-8.

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Uzm. Dr. Mehmet Nur KAYA
Prof. Dr. Sedat YILMAZ

GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) çeşitli klinik ve laboratuvar bulguları olan, değişken seyirli ve prognozlu, etiyojisi net olarak bilinmeyen, inflamatuvar, multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Bu bölümde SLE epidemiyolojisi, klinik bulguları, laboratuvar bulguları, tanı yöntemleri ve tedavi seçeneklerine kadar genel bir bakış sunulması amaçlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

SLE'li hastaların yüzde 65'inde hastalık 16 ila 55 yaşları arasında başlar ve kadınlarda erkeklere göre 9-10 kat daha fazla görülür. Amerika Birleşik Devletler'de bildirilen SLE prevalansı 100.000'de 20 ila 150 vaka arasındadır.

ETİYOLOGENEZ

Prototip immün kompleks hastalığı olan SLE aşırı otoantikor üretimi, immün kompleks oluşumu ve immünolojik olarak aracılık edilen doku hasarı ile karakterizedir. Hastalığın oluşabilmesi için duyarlılık genlerinin kombinasyonu, çevresel tetikleyiciler ve epigenetik değişikliklerin de etkili olduğu düşünülmektedir.

KLİNİK BULGULAR

Konstitüsyonel semptomlar: Yorgunluk hastaların yüzde 80 ila 100'ünde meydana gelen en yaygın şikayettir. Ateş aktif hastalığın bir belirtisi olabilir ve SLE'li hastaların yüzde 50'sinden fazlasında görülür. SLE'de kilo alımı, hipoalbuminemi ile ilişkili tuz ve su tutulmasına veya alternatif olarak glukokortikoid kullanımıyla ilişkili olarak iştah artışına bağlı olabilir.

Artrit ve artralji: Artralji SLE'li hastaların yüzde 90'ından fazlasında görülür ve genellikle en erken belirtilerden biridir. Artrit hastaların yüzde 65 ila 70'inde görülür. Genellikle migratuvar, poliartiküler ve simetrik olma eğilimindedir. Artrit orta derecede ağrılıdır, genellikle erozyona neden olmaz ve nadiren deforme olur.

Mukokutanöz tutulum: En yaygın lezyon güneşe maruz kaldıktan sonra ortaya çıkan, burun ve malar dağılımında akut kutanöz lupus eritemini karakterize eden bir yüz döküntüsüdür. Bazı hastalarda daha inflamatuvar ve skar eğilimi olan diskoid lezyonlar gelişebilir. Fotosensitivite SLE ile ilişkili deri lezyonları için de yaygın bir durumdur. Birçok hasta genellikle ağrısız olan oral ve/veya nazal ülserler geliştirir. Birçok SLE hastasında hastasında alopesi de gözlenir.

Kardiyak tutulum: Görülme sıklığına göre perikard, miyokard, kapakçıklar, iletim sistemi ve koroner arterleri içerebilir. Efüzyonlu veya efüzyonsuz perikardit, SLE'nin en yaygın kardiyak belirtisidir. Anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB eksprese eden SLE'li kadınların bebeklerinde ortaya çıkabilen neonatal lupus, anne karnında fark edilebilen ve/veya doğuştan kalp bloğu olarak ortaya çıkabilen ve çeşitli derecelerde kalp bloğuna neden olabilmektedir.

Vasküler tutulum: Raynaud fenomeni (RF) SLE'li hastaların yüzde 50'ye varan kısmında meydana gelen soğuk tarafından indüklenen vazospastik bir süreçtir. Kutanoz küçük damar vaskülit palpabl purpura, peteşi, papülonodüler lezyonlar, livedo retikularis, pannikülit, splinter hemoraji ve yüzeyel ülserasyonlar olarak kendini gösterebilir. Tromboembolik hastalık özellikle antifosfolipid antikorları (AFA) bağlamında SLE'yi komplike hale getirebilir.

Böbrek tutulumu: Böbrek tutulumu SLE hastalarının yaklaşık yüzde 50'sinde klinik olarak belirgindir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Glomerülonefritin çeşitli formları ortaya çıkabilir ve böbrek biyopsisi böbrek tutulumunun tipini ve derecesini belirlemek için önemlidir. Lupus nefritinin klinik prezentasyonu asemptomatik hematüri ve/veya proteinüri, nefrotik sendrom ve böbrek fonksiyon kaybı ile hızla ilerleyen glomerülonefrite kadar oldukça değişkendir.

Gastrointestinal tutulum: Gastrointestinal semptomlar SLE hastalarının yüzde 40'ında görülmektedir. Gastrointestinal semptomların çoğuna ilaç reaksiyonları, viral veya bakteriyel enfeksiyonlar neden olur. Gastrointestinal sistem boyunca hemen hemen her organı tutabilir.

Pulmoner tutulum: Hastalıkların seyri sırasında birçok hasta, SLE'nin pulmoner tutulumuna sekonder semptomlar geliştirir. SLE'nin pulmoner belirtileri arasında plörit, pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve alveolar kanama yer alır.

Nörolojik ve nöropsikiyatrik tutulum: SLE'nin nöropsikiyatrik tutulumu inme, nöbetler, bilişsel işlev bozukluğu, deliryum, psikoz ve/veya periferik nöropatiler dahil olmak üzere çok çeşitli nörolojik ve psikiyatrik belirtilerden oluşur. Lupuslu hastaların önemli bir kısmında (%20) sıklıkla AFA veya lupus antikoagülanı ile ilişkili tromboembolik olaylar meydana gelebilir.

Hematolojik tutulum: SLE'de hematolojik anormallikler yaygındır ve hemogramda üç serinin tümü etkilenebilir. Kronik hastalık anemisi, SLE'li hastalarda en sık görülen anemi türüdür. Lökopeni SLE hastalarında yaygındır ve hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde görülür. Otoimmün hemolitik anemi de nadir görülmekle birlikte ciddi olabilir ve acil tedavi gerektirir.

Oftalmolojik tutulum: Sekonder Sjögren sendromunun bir sonucu olarak en sık görülen formu keratokonjonktivit sicca ile birlikte gözün herhangi bir yapısı SLE'de tutulabilir. Lupus hastalarında gözü ilgilendiren sonraki en yaygın patolojik durum retinal vaskülopatidir. SLE'nin diğer daha az yaygın oftalmolojik belirtileri arasında optik nöropati, koroidopati, episklerit, sklerit ve ön üveit (iritis, iridosiklit) bulunur. Gözyaşı bezi ve ekstraoküler kasların tutulumu, propitozis, göz kapağı şişmesi ve diplopi SLE'de görülebilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Rutinde bakılan testler tam kan sayımı, serum kreatinin değeri, tam idrar tetkiki, spot idrar protein/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda protein, Anti-nükleer antikor (ANA)'dır. ANA testi pozitifse, anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, U1 ribonükleoprotein (RNP), AFA gibi diğer spesifik antikorlar, C3, C4 veya CH50 kompleman seviyeleri test edilmelidir.

●Anti-dsDNA ve anti-Sm antikorları SLE için oldukça spesifiktir, bu antikorlar SLE'li hastaların sırasıyla yaklaşık yüzde 70 ve 30'unda görülür.

●Anti-U1 RNP antikorları, SLE'li hastaların yaklaşık yüzde 25'inde gözlenir, ancak bunlar başka rahatsızlıkları olan hastalarda da görülür ve mikst bağ dokusu hastalığı (MBDH) olan hastalarda hemen hemen her zaman yüksek düzeylerde bulunur

TANI

Hastaları araştırma çalışmalarına dahil edilmesi, erken tanı alması ve erken tedavi verilebilmesi açısından SLE için çeşitli sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler klinisyenler için temel hastalık özelliklerini sistematik olarak değerlendirmek için önemlidir.

2019 EULAR/ACR kriterleri: SLE için Avrupa Romatoloji Dernekleri Topluluğu (EULAR)/Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflandırma kriterleri, erken veya yeni başlangıçlı SLE'nin saptanmasının yanı sıra, önceki kriterlerle karşılaştırmalı duyarlılık ve özgüllüğü iyileştirmek için geliştirilmiştir. SLE için sınıflandırma, bir giriş kriteri olarak pozitif

bir ANA varlığını gerektirir. Diğer kriterler ise yedi klinik ve üç immünolojik kategoriden oluşur. Hastalar 10 veya daha fazla puan aldıklarında SLE olarak kabul edilir (Tablo 1).

SLE tanısı hastanın anamnez, fizik muayene ve laboratuvar parametreleri sonrası alternatif tanıları dışladıktan sonra çoğu zaman deneyimli bir romatolog tarafından değerlendirilmesi sonrası konulmaktadır.

Tablo 1. 2019 EULAR/ACR kriterleri

ALAN	Ağırlık
A. KLİNİK ALANLAR	
Yapısal: Ateş (> 38° C)	2
Hematolojik: Lökopeni (< 4000/mcL)	3
Trombositopeni (trombosit sayısı < 100.000/mcL)	4
Otoimmün hemoliz	4
Nöropsikiyatrik: Delirium	2
Psikoz	3
Nöbet (jeneralize veya parsiyel/fokal)	5
Mukokütanöz: İz bırakmayan alopesi	2
Ağız ülserleri	2
Subakut kutanöz lupus eritematozus veya diskoid lupus eritematozus	4
Akut kutanöz lupus	6
Serozal: Plevral efüzyon veya perikardiyal efüzyon	5
Akut perikardit	6
Kas-iskelet sistemi: Eklem tutulumu	6
Böbrek: Proteinüri (> 0,5 g/24 saat)	4
Renal biyopsi sınıf II veya V lupus nefriti	8
Renal biyopsi sınıf III veya IV lupus nefriti	10
B. İMMÜNOLOJİK ALANLAR	
Antifosfolipid antikorları: Antikardiyolipin antikorları veya Anti-beta2 glikoprotein 1 antikorları veya Lupus antikoagülanı	2
Kompleman proteinleri: Düşük C3 veya düşük C4	3
Düşük C3 ve düşük C4	4
SLE'ye özgü antikorlar: Anti-dsDNA antikoru veya Anti-Smith antikoru	6
Hastalar bu kriterler için yalnızca pozitif ANA $\geq 1:80$ olması durumunda uygundur. Kriterlerin aynı anda gerçekleşmesi gerekmez. Tek bir alan içinde yalnızca en yüksek ağırlıklı kriter puanı kullanılmalıdır. SLE her bir kriter için en olası açıklama olmalıdır. Her kritere 2 ila 10 arasında bir ağırlık atanır. Hastanın puanı 10 veya daha fazla ise ve en az bir klinik kriter yerine getirilmişse, hastalık SLE olarak sınıflandırılır.	

Otoimmün hemoliz kanıtı (retikülositoz, düşük haptoglobin, yüksek indirekt bilirubin, yüksek laktat dehidrogenaz varlığı gibi) ve pozitif direkt antiglobulin (direkt Coombs) testi.
Bu kriter fizik muayene veya bir fotoğrafın incelenmesi sırasında not edilebilir.
Eklem tutulumu, şişlik veya efüzyon ile karakterize ≥ 2 eklemi içeren sinovit veya ≥ 2 eklemde hassasiyet ve en az 30 dakikalık sabah tutukluğu olarak tanımlanır.

AYIRICI TANI

●Rhupus hastalığı: Rhupus terimi hem SLE hem de RA'nın örtüşen özellikleri olan hastaları tanımlamak için kullanılmıştır. Hem SLE hem de RA ile uyumlu serolojilere sahip olmanın yanı sıra, rhupus hastalığı olarak sınıflandırılan bazı hastalarda SLE için atipik olan bir eroziv artropati olabilir.

●Mikst bağ dokusu hastalığı: SLE, sistemik skleroz (SSc), polimiyozitin (PM) overlap tutulumu ve U1 RNP'ye karşı yüksek titre antikorlarının varlığı ile karakterize edilir. Bununla birlikte MBDH'nin teşhisi genellikle karmaşıktır, çünkü karakteristik özelliklerinin çoğu ardışık olarak, genellikle yıllar içinde ortaya çıkar. Ek olarak, MBDH'li bazı hastalar klinik seyir sırasında SLE dahil olmak üzere başka bir bağ dokusu hastalığına dönüşebilir.

●Undiferansiye bağ dokusu hastalığı: Bu hastalarda sistemik bir otoimmün hastalığı düşündüren belirti ve semptomlar vardır, ancak SLE veya MBDH gibi tanımlanmış bir bağ dokusu hastalığı için sınıflandırma kriterlerini karşılamazlar. Artrit, artralji, RF ve serolojik bulgular SLE'nin erken evrelerinden ayırt edilmesini güçleştiren semptomlar olabilir.

●Diğer ayırıcı tanıya giren hastalıklar: Sjögren sendromu, Behçet sendromu, erişkin başlangıçlı still hastalığı, fibromyalji, enfeksiyonlar, maligniteler, sistemik skleroz, dermatomyozit ve PM, vaskülitler

g. Prognoz

Sistemik lupus eritematozus nispeten benign bir hastalıktan fulminan organ yetmezliği ve ölüme kadar hızla ilerleyen değişken bir klinik seyir izleyebilir. SLE'li hastalar hala genel popülasyondan iki ila beş kat daha yüksek mortalite oranlarına sahiptir. Hastalığın ilk birkaç yılındaki başlıca ölüm nedenleri aktif hastalık veya immünosupresyona bağlı enfeksiyon iken, geç ölüm nedenleri arasında SLE komplikasyonları, tedavi komplikasyonları ve kardiyovasküler hastalık olarak saptanmıştır.

TEDAVİ

Sistemik lupus eritematozus hastaları için tedavi hedefleri uzun süreli sağkalım, düşük hastalık aktivitesi, organ hasarını önlemek, ilaç toksisitesini en aza indirmek, yaşam kalitesini iyileştirmek ve hastaları hastalık yönetimindeki rolleri konusunda eğitmektir.

Non-farmakolojik ve Önleyici Tedaviler

Non-farmakolojik tedaviler ve diğer önleyici tedaviler — Güneşten korunma, egzersiz, sigarayı bırakma, immünizasyon

Hamilelik ve kontrasepsiyon — Aktif hastalık sırasında SLE alevlenmesi riski nedeniyle hamilelikten kaçınılmalıdır. SLE'li kadınlara, hastalık en az altı ay boyunca remisyonunda kalana kadar hamile kalmamaları tavsiye edilmelidir.

Farmakolojik Tedavi

Tüm SLE hastaları kontrendike değilse hidrksiklorokin veya klorokin ile tedavi edilmelidir. Bu ilaçlar konstitüsyonel semptomların, kas-iskelet sistem belirtilerinin ve mukokutanöz belirtilerin giderilmesini sağlar. Kontrendikasyon veya yan etki olmadıkça hidrksiklorokin tüm SLE hastalarında kullanılmalıdır.

- Hafif lupus belirtileri olan hastalar (deri, eklem ve mukozal tutulum) NSAID'ler ile veya bunlar olmadan hidroksiklorokin veya klorokin ve/veya kısa süreli düşük doz glukokortikoid kullanımı ($\leq 7,5$ mg/gün prednizon eşdeğeri) ile tedavi edilebilir.
- Orta derecede lupus tutulumu olan hastalar semptomatik olup ancak organı tutulumu olmayan bir hastalık olarak tanımlanır. Hastalar genellikle hidroksiklorokin veya klorokin artı günlük 5 ila 15 mg prednizon veya eşdeğerleri ile kısa süreli tedaviye yanıt verir. Prednizon genellikle hidroksiklorokin veya klorokin etkisini gösterdiğinde azaltılır. Semptomları kontrol etmek için sıklıkla steroid-sparing bir immünosupresif ajan (azatioprin, metotreksat ve diğerleri) gerekir.
- Majör organ tutulumu veya yaşamı tehdit eden belirtileri olan hastaları kontrol altına almak ve doku hasarını durdurmak için genellikle yoğun bir immünosupresif tedavi (indüksiyon tedavisi) gerektirir. Hastalar genellikle kısa bir süre için yüksek dozlarda sistemik glukokortikoidlerle tek başına veya diğer immünosupresif ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır. Kullanılabilecek diğer immünosupresif maddelerin örnekleri arasında mikofenolat mofetil, azatioprin, siklofosfamid veya rituksimab bulunur. Bu ilk tedaviyi remisyonun devamı ve alevlenmeleri önlemek için daha az yoğun ve daha az toksik olan bir idame tedavi takip eder.

KAYNAKLAR

1. Riemakasten G, Hiepe F. Autoantibodies. In: Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes, 8th ed, Wallace DJ, Hahn BH (Eds), Elsevier, Philadelphia 2013. p.282.
2. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 2019; 78:1151.
3. Fabien N, Olsson NO, Goetz J, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. Clin Rev Allergy Immunol 2008; 34:40.
4. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. RMD Open 2018; 4:e000786.
5. Kollert F, Fisher BA. Equal rights in autoimmunity: is Sjögren's syndrome ever 'secondary'? Rheumatology (Oxford) 2020; 59:1218.
6. Baig S, Paik JJ. Inflammatory muscle disease-An update. Best Pract Res Clin Rheumatol 2020; 34:101484.
7. Singh RR, Yen EY. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. Lupus 2018; 27:1577.
8. Bruera S, Lei X, Zogala R, et al. Cervical Cancer Screening in Women With Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken) 2021; 73:1796.
9. Gordon C, Amisssah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. Rheumatology (Oxford) 2018; 57:e1.
10. Harnack LJ, Cogswell ME, Shikany JM, et al. Sources of Sodium in US Adults From 3 Geographic Regions. Circulation 2017; 135:1775.

PRİMER SJÖGREN SENDROMU

Uzm. Dr. Özlem KILIÇ

GİRİŞ

Sjögren Sendromu (SS), tükürük ve gözyaşı bezlerinin immün aracılı hasarı ile karakterize, ağız (ksrostomi) ve göz kuruluşuna (kseroftalmi) neden olan etiyojisi bilinmeyen kronik otoimmün sistemik bir hastalıktır. SS'nin iki tipi vardır:

1. Primer Sjögren Sendromu(pSS): Beraberinde herhangi bir konnektif doku hastalığının eşlik etmediği tiptir.

2. Sekonder Sjögren Sendromu: Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit veya sistemik skleroz gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülen tiptir.

EPİDEMİYOLOJİ

SS esas olarak orta yaşta kadınları (ortalama kadın-erkek oranı 9:1) etkiler. SS genellikle yaşamın beşinci on yılında teşhis edilir ve ortalama görülme yaşı 51.6-62 arasında değişir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

SS gelişiminin altında yatan neden ve patogenezi hâlen tam olarak bilinmemektedir.

1. Genetik Faktörler: SS için tek ve en önemli risk faktörü kadın olmaktır. Bugüne kadarki en tutarlı ilişkiler, beyaz ırkta *DRB1 lokusundaki DR2 ve DR3* alelleri ile olmuştur. Son zamanlarda özellikle major histokompatibilite kompleksinde metilasyonun genetik kontrolü SS için bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır.

2. Çevresel Faktörler: Farklı enfeksiyöz ajanlar, özellikle virüsler potansiyel SS patojenetik tetikleyicileri olarak kabul edilmiştir. Bunlar arasında Epstein-Barr virüsü, gözyaşı bezi biyopsilerinin yanı sıra tükürük bezi örneklerinde bulunmuştur.

3-İmmün sistem anormallikleri

a. B hücresi ve otoantikolar: Glandüler lezyonlarda T hücreleri sorumlu iken, B hücrelerinin ve otoantikoların da hastalık patogenezinde işe karıştığı ile ilgili kanıtlar bulunmuştur. Tükürük bezi epitel hücreleri ile T ve B hücreleri arasındaki etkileşim (örn. IL7/IFN γ eksen, sodyum seviyeleri) pSS patogenezinde çok önemlidir.

b. Sitokinler: SS'nin erken evrelerinde de yardımcı T lenfosit 2 (T helper 2, Th2) sitokinler daha baskın iken, hastalığın ileri evrelerinde Th1 sitokinlerin daha baskın olduğu varsayılmaktadır.

4. Histopatoloji: SS'de temel patolojik lezyon büyük oranda CD4+ T hücreler ve CD20+ B hücrelerden oluşan periepitelyal lokal lenfosit infiltrasyonlarıdır.

KLİNİK BULGULAR VE DEĞERLENDİRME

1. Göz tutulumu: Göz kuruluşu en sık görülen oküler semptomdur. Hem kornea hem de konjonktiva epitelinde hasar oluşumuna "keratokonjonktivit sikka" denilmektedir.

Değerlendirme:

Schirmer testi: Gözyaşı üretiminin miktarını değerlendirmek için kullanılan basit bir prosedürdür. En az bir gözde bir Schirmer test sonucu ≤ 5 mm/5 dak ise pozitif olarak kabul edilir.

Oküler yüzey boyaması: Kornea ve konjonktivanın epitel tabakalarının bütünlüğünü belirlemek için oftalmolog tarafından topikal boyaların damlatılması yoluyla gerçekleştirilir. 2016 ACR/EULAR kriterlerine göre, en az bir gözde Oküler Boyama Skoru ≥ 5 (veya van Bijsterveld skoru ≥ 4) anlamlı kabul edilir.

2. Oral Tutulum: En sık görülen oral semptom olan ağız kuruluğu, majör ve minör tükürük bezlerinin tutulumuna bağlı tükürük üretiminin azalması sonucudur. Sıvı almadan bir krakerin çiğnenip yutulması oldukça zordur, buna “kraker belirtisi” denir.

b. Değerlendirme: Fizik muayenede ağız mukozası yapışkan ve eritemlidir. Diş eti ve diş problemleri görülür. Dudaklar çatlak ve kurudur. Ayrıca anguler keilitis gelişebilir. Dilde eritem, lobüllü görünüm ve filiform papillalarda atrofi (timsah derisi görünümü) gelişebilir.

Sialometri: Uyarılmamış tam tükürük üretimi, hastanın tükürüğünün kalibre edilmiş bir tüpte 15 dakika toplanmasıyla değerlendirilir. Uyarılmamış tam tükürük akış hızı ≤ 0.1 mL/dk patolojik olarak kabul edilir.

Minör tükürük bezi biyopsisi: SS tanısı için altın standarttır. Perivasküler veya periduktal alanda lenfositik odak olarak adlandırılan kümelenmiş lenfosit birikimleri görülür. 4 mm²'lik bir odakta 50'den fazla mononükleer lenfoid hücre görülmesi tipiktir ve bir fokus olarak tanımlanır.

3. Ekstraglandüler (Sistemik) Tutulumlar

a. Yapısal (konstitüsyonel) bulgular: Hastaların yaklaşık %50'sinde görülen yorgunluk SS'liler için diğer semptomlardan daha rahatsız edici olabilmekte ve bu durum hastaların fiziksel kapasitesini azaltabilmektedir.

b. Kas-iskelet sistemi tutulumu: Tipik olarak artrit simetrik, poliartiküler, küçük eklem tutulumlu, nonerozif ve intermittant seyirlidir. İleri dönemlerde bazı hastalarda Jaccoud tipi artritis gelişebilir. Kas tutulumu, miyozit, inklüzyon cisimciği, ve diğer miyozit formları ile fibromiyaljinin subklinik histopatolojik kanıtlarını içerebilir. Kas tutulumu olan pSS hastalarının hastalık süresi daha uzundur ve eklem ve periferik sinir tutulumu sıklığı artmıştır.

c. Dermatolojik tutulum: En sık görülen dermatolojik semptom olan cilt kuruluğu, ekrin cilt bezlerinin lenfositik infiltrasyonu sonucu gelişir. Kriyoglobulinemik vaskülit, sıklıkla periferik nöropati ve düşük kompleman 4 seviyeleri ile ilişkilidir ve SS'de lenfomanın habercisidir. SS-A antikoru ile ilişkili olan anüler eritem, kenarları kabarık ortası soluk, fotosensitif raştır. Yüzde, üst ekstremitelerde, sırtta görülür ve hipopigmentasyonla iyileşir. Aktif kutanöz tutulumu olan pSS hastalarında periferik nöropati ve kas tutulumu prevalansı daha yüksektir.

d. Pulmoner tutulum: Hem interstisyum hem de havayolları tutulumu olmakla birlikte esas olarak interstisyum etkilenir. Bronşiolit en sık görülen hava yolu hastalığıdır. Nonspesifik, olağan ve lenfositik interstisyel pnömoni formları (sırasıyla NSIP, UIP ve LIP) ve kriptojenik organize pnömoni görülebilir ve genellikle nefes darlığı ve öksürük ile kendini gösterir. NSIP en yaygın olanıdır. LIP, SS'nin en karakteristik özelliğidir.

e. Gastroenterolojik tutulum: Bazı çalışmalarda çölyak hastalığı prevalansının arttığı gözlemlenmiştir. Karaciğer tutulum formları primer biliyer siroz ve otoimmün hepatittir.

f. Renal tutulum : SS'de histopatolojik olarak iki majör tip renal lezyon görülür. Bunlardan birincisi, genellikle daha erken dönemlerde görülen, böbrek parankiminin lenfosit infiltrasyonu sonucu gelişen ve renal tübüler asidoza neden olabilen tübülointerstisyel nefrit, ikincisi ise daha geç dönemlerde ortaya çıkan, kriyoglobulinemi ve hipokomplementemi ile birlikte olan membranöz veya membranoproliferatif glomerülonefrittir.

g. Genitoüriner tutulum: Apokrin glandların tutulumuna bağlı vajinada kuruluk ve atrofi gelişir. Bunun sonucunda da dispareni ve sık mantar enfeksiyonu gelişebilir. SS'li hastalarda kronik interstisyel sistit oluşabilmektedir. Semptomlar bakteriyel sistitteki gibidir, ancak tekrarlanan idrar kültürleri negatiftir. Tanısı, sistoskopi ve biyopsi ile konur.

h. Nörolojik tutulum: Periferik ve kraniyal sinirler daha çok tutulurken, santral sinir sistemi daha az sıklıkta tutulur. Periferik sinir sistemi tutulumu en sık aksonal sensöriyel ve sensörimotor tutulum şeklindedir. Sensorimotor polinöropati, saf duysal nöropatiye kıyasla purpura, ekstrasplandüler belirtiler, lökopeni, düşük kompleman ve kriyoglobulinemi gibi daha yüksek klinik ve serolojik negatif prognostik faktör sıklığı ile ilişkilidir, bu da farklı bir patojenik yolağı düşündürmektedir. Kraniyal sinirlerden en sık trigeminal, fasiyal ve vestibülkokohlear sinir etkilenmektedir. Yüzde 2-10 oranında bildirilen santral sinir sistemi tutulumu SLE hastalarındakine benzer şekildedir.

ı. Vasküler tutulum: Vaskülit, SS'li hastaların %10'unu etkiler. Vaskülitte bağlı hafif vakalarda raynaud sendromu, purpura, artralji ve yorgunluk; şiddetli vakalarda kutanöz nekroz, periferik ve santral sinir sistemi tutulumu; hayatı tehdit edici olabilecek glomerülonefrit ve yaygın vaskülit gelişebilir.

i. Hematolojik/onkolojik tutulum: En sık görülen tutulumlar, kronik hastalık anemisi ve hipergamaglobulinemidir. Lenfoma B hücre kökenli olup, düşük ve orta derecelidir. En sık mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması görülürken, en sık yerleşim yeri de parotistir. Lenfoma için iyi bilinen risk faktörleri arasında purpura, parotis büyümesi, hipokomplementemi, tip II kriyoglobulinemi, CD4 T hücreli lenfopeni ve düşük CD4/CD8 oranı yer alır.

j. Kardiyak tutulum: Kardiyak tablo otonomik disfonksiyona bağlıdır. SS'li annelerden doğan infantlarda görülen konjenital kalp bloklarının nedeni muskarinik M1 reseptörlerine karşı oluşan otoantikordur. Perikardit, miyokardit ve kalp blokları nadir gözlenir.

k. Tiroid tutulumu: Otoimmün tiroid hastalığı, SS'li hastaların yaklaşık %15 ila %30'unda mevcuttur.

LABORATUVAR DEĞERLENDİRME

Rutin laboratuvar tetkiklerinde kronik hastalık anemisi, lökopeni, trombositopeni, artmış eritrosit sedimentasyon hızı görülebilir. C-reaktif protein düzeyleri genellikle normaldir. Romatoid faktör %40-70, antinükleer antikor ise %90 pozitifdir. Anti-Ro %33-74, anti-La %23-52 oranında pozitifdir ve sınıflandırma kriterleri arasındadır.

TANI

2016 yılında, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) SS'nin sınıflandırılması için uluslararası ortaklaşa konsensusla elde edilen yeni bir kriter setini geliştirdi. Toplam puan dört veya daha fazla ise, birey primer SS'ye sahip olarak sınıflandırılabilir (bkz tablo 1). Ayrıca tükürük bezi sonoelastografisi, B-mod ultrason ile eş zamanlı olarak gerçekleştirilirse, pSS tanısında yeni ve uygulanabilir bir yardımcı araç olabilir.

Tablo 1. ACR / EULAR Sjögren sınıflandırma kriterleri 2016

	Skor
Fokal lenfositik sialoadeniti düşündürülen minör tükürük bezi biyopsisi, fokus skoru $\geq 1/4\text{mm}^2$	3
Pozitif anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La	3
Oküler yüzey boyanma skoru >5	1
Schirmer Testi $<5\text{mm}/5$ dakika	1
Uyarılmamış Tükürük akışı <0.1 ml/dakika	1

AYIRICI TANI

Gözlerin veya ağzın semptomatik kuruluşuna en yaygın olarak antikolinerjik etkileri olan ilaçlar neden olur. Tükürük bezi disfonksiyonu geçmişte baş ve boyuna radyasyon uygulanması, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu, graft-versus-host hastalığı, Hepatit C, kontrolsüz diyabetes mellitus ve sarkoidozdan kaynaklanabilir.

PROGNOZ

Birçok hastada SS yavaş ilerler ve benign seyirlidir. Artan mortalite ile potansiyel olarak ilişkili risk faktörleri, tanı anında ileri yaş, erkek cinsiyet, parotis büyümesi, anormal parotis sintigrafisi, ekstra-glandüler tutulum, vaskülit, anti-SSB pozitifliği, pulmoner tutulum derecesi, hipokomplementemi ve kriyoglobulinemidir. Son çalışmalarda SS hastalık aktivitesi ve lenfoma riski için kemokin aracılı sinyalleme-13, fokus skoru >3 , ektopik lenfoid yapılar gibi biyobelirteçler önerilmiştir.

TAKİP

SS'de hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt takipleri için EULAR, 2009 yılında Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksini (ESSDAI) geliştirmiştir. ESSDAI, 3-4 aktivite düzeyine bölünmüş 12 alanı (konstitüsyonel, lenfadenopati, glandüler, artiküler, kutanöz, pulmoner, renal, kas, periferik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi, hematolojik ve biyolojik) içerir. Hastalık aktivitesini tüm sistemik tutulumları değerlendirecek şekilde kapsamaktadır, çalışmalarda ve günlük pratikte kullanmak için uygun ve yüksek validiteye sahiptir. EULAR 2011 yılında ise Sjögren Sendromu Hasta Bildirimli Değerlendirme İndeksini (ESSPRI) geliştirmiştir. ESSPRI; hastalardan geçmiş 2 hafta boyunca yaşanan kuruluk, yorgunluk ve ağrının şiddetini değerlendirmelerinin istendiği çok basit bir anketir.

TEDAVİ

Göz kuruluğu tedavisi: Öncelikle yapılması gereken eğer varsa göz kuruluğunu artıran antikolinergik, antihistaminik ve diüretik ilaç kullanımının, irritasyon yaratan sigara içiminin ve polenlere maruz kalmanın önüne geçmektir. Hafif kuru göz hastalığı için günde dört defaya kadar suni gözyaşı kullanımı yeterli olabilir. Daha şiddetli hastalık için, koruyucu madde içermeyen suni gözyaşları günde dört defadan fazla damlatılmalı ve yatmadan önce topikal bir jel veya merhem uygulanmalıdır. Panktal oklüzyon, ciddi oküler kuruluğu olup suni gözyaşı, lubrikan ve topikal siklosporinin yeterli olmadığı hastalarda önerilmektedir.

Ağız kuruluğu tedavisi: Rutin diş bakımı ve koruyucu diş tedavisi çok önemlidir. Progresif hiposalivasyon olması durumunda floridli jeller, diş macunları ve %0,4-1,25 oranında florid içeren ağız çalkalama solüsyonları önerilmelidir. Sodyum bikarbonatlı ağız gargaraları veya sakızlar günde birkaç kez kullanılabilir. Tükürük replasmanı gözyaşı replasmanı kadar başarılı değildir. Karboksimetil selüloz, hidroksimetil selüloz, polietilen glikol, sorbitol, elektrolit içeren sprey veya oral solüsyonlar şeklindeki suni tükürükler kullanılabilir. Tükürük salgısı şekersiz sakız çiğnenerek veya ekşi şekersiz şeker veya ksilitol içeren pastiller emilerek uyandırılabilir.

Sevimelin: Hem tükürük hem de gözyaşı bezindeki M1 ve M3 muskarinik reseptörleri için yüksek afiniteye sahip selektif muskarinik reseptör agonisti bir ajandır. Ancak ülkemizde bulunmamaktadır.

Pilokarpin: Nonselektif muskarinik reseptör agonistidir (M1, M2, M3 reseptörlerine etkisi vardır). Etkilerini değerlendirmek için en az altı hafta düzenli kullanılmalıdır. Beta blokerlerle birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır. Yan etkileri arasında aşırı terleme, flushing, titreme, rinit, bulantı, diyare, bradikardi, hipotansiyon ve baş ağrısı görülmektedir.

2. Sistemik Tutulumların Tedavisi

a. Yorgunluk: Klonazepam ve pregabalin tercih edilebilir. Düzenli yürüme ve germe egzersizleri faydalı olabilir.

b. Kas-iskelet sistemi: Artritte NSAİİ veya glukokortikoid ile beraber hidroksiklorokin kombinasyonu esas tedavidir. SS artritinde metotreksat köşe taşı bir ilaçtır. Miyozitte başlangıç tedavisi olarak kortikosteroidler (0,5-1 mg/kg) denenebilir. Metotreksat, azatioprin, takrolimus, mikofenolat mofetil, siklosporin açık etiketli çalışmalarda ve vakalarda etkili bulunmuştur.

c. Cilt: Anüler eritem tedavisinde topikal glukokortikoidler etkilidir. Makulopapüler raş için nemlendirici kremler ve hidroksiklorokin verilebilir.

d. Pulmoner sistem: Bronşiyal tutulumda ilk seçenek inhaler ya da oral glukokortikoidler olmalıdır. Glukokortikoidler birinci basamak tedavidir ve lenfoid interstisyel pnömoni veya organize pnömoni tutulum paternleri için yeterli olabilir. Daha şiddetli hastalıkta ise oral ya da intravenöz glukokortikoidle beraber siklofosfamid, mikofenolat mofetil, azatioprin; bunlarla kontrol altına alınamazsa rituksimab kullanılabilir.

e. Renal: Böbrek fonksiyon bozukluğu veya belirgin proteinürisi olan hastalarda böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Tubulointerstisyel nefrit veya glomerülonefrit durumunda bir glukokortikoid kürü ile tedavi hızlandırılmalıdır. Daha dirençli vakalarda ise azatioprin veya mikofenolat mofetil

verilebilir. Kriyoglobulinemik glomerülo nefritte ilk seçenek olarak intravenöz pulse glukokortikoid ile beraber siklofosfamid verilebilir. Dirençli olgularda rituksimab seçenek olabilir. **f. Nörolojik tutulum:** Sensöriyel polinöropatide ilk seçenek intravenöz kortikosteroidlerle birlikte siklofosfamid iken dirençli olgularda rituksimab ve intravenöz immünglobulin G diğer seçenekler olabilir. Santral sinir sistemi vaskülit, multipl skleroz benzeri sendrom ve mononöritis mütiplekste ilk seçenek intravenöz kortikosteroidlerle beraber siklofosfamid tercih edilebilirken sonraki basamakta rituksimab kullanılabilir. Aseptik menenjitte intravenöz kortikosteroidlerin yeterli etki etmediği durumlarda immünsupresif ajanlar kullanılabilir. Nöropatik ağrıda gabapentin veya pregabalın başlanabilir. Otonomik nöropatide ise midodrin veya fludrokortizon kullanılabilir.

g. Vaskülit: Daha şiddetli alevlenmeler, genellikle azalan bir dozda olmak üzere orta dozda glukokortikoidler gerektirebilir. Hidroksiklorokin, kolşisin, dapson, metotreksat, azatioprin ve mikofenolat mofetil nüksleri kontrol etmede ve glukokortikoid maruziyetini en aza indirmede potansiyel faydaya sahiptir. Rituximab, SS'de kriyoglobulinemik vaskülitin kontrolü için giderek daha fazla kullanılmaktadır. Siklofosfamid, dirençli vakalar için tercih edilir.

h. Genitoüriner: Disparoni için vajinal lubrikanlar faydalıdır, ancak steroidli kremler kullanılmamalıdır. İnterstisyel sistit tedavisinde düşük doz steroid yararlıdır.

i. Gastrointestinal: Otoimmün hepatit gelişirse prednizon ve azatioprin (1 mg/kg/g) verilebilir.

Son faz IIb çalışmalarında BAFF reseptör inhibitörü olan Ianalumab ve bir NF-kB aktivitesi inhibitörü olan iguratimod pSS hastalık aktivitesini iyileştiriyor gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Baer AN, Walitt B. Update on Sjögren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Aug;44(3):419-436.
2. Manfrè V, Chatzis LG, Cafaro G, et al. Sjögren's syndrome: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(12):2211-2224.
3. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, Gattamelata A, Maset M, Modesti M, Tavoni A, De Vita S, Gerli R, Valesini G, Bombardieri S. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 May;53(5):839-44.
4. Bjordal O, Norheim KB, Rødahl E, Jonsson R, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2020 Mar-Apr;65(2):119-132.
5. Boddu P, Mohammed AS, Khandelwal S. Skin Findings in a Patient with Sjogren's Syndrome. *Case Rep Rheumatol*. 2016;2016:4829459.
6. Bombardieri M, Argyropoulou OD, Ferro F, et al. One year in review 2020: pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;126(4):3-9.
7. Depascale R, Del Frate G, Gasparotto M, Manfrè V, Gatto M, Iaccarino L, Quartuccio L, De Vita S, Doria A. Diagnosis and management of lung involvement in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Sep 30;13.

8. Goules AV, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. Insight into pathogenesis of Sjögren's syndrome: Dissection on autoimmune infiltrates and epithelial cells. *Clin Immunol*. 2017 Sep;182:30-40.
9. Jensen SB, Vissink A. Salivary gland dysfunction and xerostomia in Sjögren's syndrome. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014 Feb;26(1):35-53.
10. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci*. 2018 Oct;126 Suppl 1(Suppl Suppl 1):37-48.
11. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2010 Mar;9(5):A305-10.
12. MC.Hochberg-Rheumatology. Seventh Edition 2019. Sjögren Syndrome 1205-1220.
13. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med*. 2022 Feb;22(1):9-25.
14. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, Fisher BA, Gottenberg JE, Hernandez-Molina G, Kocher A, Kostov B, Kruize AA, Mandl T, Ng WF, Retamozo S, Seror R, Shoenfeld Y, Sisó-Almirall A, Tzioufas AG, Vitali C, Bowman S, Mariette X; EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):3-18.
15. Retamozo S, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus*. 2019 Jul;28(8):923-936
16. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35–45.
17. 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.
18. Thalayasingam N, Baldwin K, Judd C, Ng WF. New developments in Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;60(Suppl 6):vi53-vi61.

SİSTEMİK SKLEROZ

Uzm. Dr. Merve SUNGUR ÖZGÜENEN

Prof. Dr. Sedat YILMAZ

GİRİŞ

Skleroderma olarak da adlandırılan Sistemik Skleroz (SSc) cilt ve iç organ fibrozisine eşlik eden vaskülopati ile karakterize, nadir görülen ancak yüksek morbidite ve mortalitesi olan immün aracıli romatizmal bir hastalıktır. Skleroderma iki ana forma ayrılır: cilt ve cilt altı dokularla sınırlı lokalize skleroderma ve hem cildi hem de iç organları etkileyen sistemik skleroz (SSc). Lokalize sklerodermanın sınırlı morfea, jeneralize morfea ve lineer skleroderma şeklinde 3 alt grubu bulunmaktadır. Buna karşılık SSc iki alt gruba ayrılır: sınırlı ve yaygın kutanöz SSc. Sınırlı form dirseklerin ve dizlerin distalindeki alanlarla sınırlı cilt kalınlaşması ile karakterizedir. Diffüz formda dirsek ve dizlerin proksimalinde de cilt kalınlaşmasını vardır; daha şiddetli ve erken organ hasarı ile ilişkilidir.

EPİDEMİYOLOJİ

SSc prevalansının dünya genelinde milyonda 200 civarında olduğu söylenebilir ancak coğrafi farklılık göstermektedir. Hastalığın zirve insidansı 35-65 yaş arasındadır. Sistemik skleroz kadınlarda erkeklerden 4-6 kat daha sık görülür.

ETİYOLOGİ

Sistemik sklerozun nedeni bilinmemektedir, ancak çevresel etkenlerin ve genetik faktörlerin hastalığa yatkınlığa ve değişken klinik belirtilere katkıda bulunduğu bilinmektedir. SSc'nin patogenezi vasküler, inflamatuvar ve fibrotik süreçleri kapsar. İmmün sistemin işlevine aracılık eden genlerdeki polimorfizmler ve SSc ile ilişkili otoantikorların ortaya çıkması, otoimmün süreçlerin etkisini göstermektedir. SSc'li hastaların çoğunda ilk belirti, vasküler bozukluk için birincil gösterge olan Raynaud fenomeni. Artmış miyofibroblastlar doku fibrozisine neden olan kollajen ve hücre dışı matriks üretiminden sorumludur. Zamanla, vasküler yetmezlik, doku fibrozu ve matriks sertliği, etkilenen organların yapısını bozar ve organ yetmezliğine neden olur.

KLİNİK BULGULAR

a. Deri tutulumu: SSc hastalığının en sık ve en önemli bulgusu cilt kalınlaşmasıdır. Kaşıntı, erken dönemde ve diffüz formunda yaygın bir cilt bulgusudur. Telenjektaziler, SSc'nin sık görülen bir kutanöz özelliğidir, en sık avuç içi ve yüzde görülür. Raynaud fenomeni (RP) SSc'nin genellikle ilk klinik prezentasyonudur.

b. Kas-iskelet sistemi: Artralji sıklıkla ve simetrik poliartrit de görülebilir. Ancak SSc'de fonksiyonelliği asıl kısıtlayan, özellikle el ve ayak parmaklarını etkileyen kontraktür gelişimidir. SSc'li hastalarda erken dönemde tespit edilebilen tendon sürtünme seslerinin, agresif hastalık için bir gösterge olduğu ve ciddi organ tutulum riskinin arttığı gösterilmiştir.

c. Gastrointestinal tutulum: Her iki SSc alt tipinde de hastaların yaklaşık yüzde 90'ında gastrointestinal tutulum görülür. Özefagus, gastrointestinal sistemin en sık etkilenen kısmı olmakla birlikte gastrointestinal sistemin herhangi bir kısmı tutulabilir. Disfaji, dispepsi, gastroözefageal reflü, erken doyma, şişkinlik, değişen kabızlık ve ishal, epizodik yalancı obstrüksiyon, malabsorpsiyon, bakteriyel aşırı çoğalma ve fekal inkontinans tutulum bulguları olabilir. Midenin antrumunda vasküler ektazi (anjiodisplazi) sık görülür ve kronik açıklanamayan gastrointestinal kanama ve aneminin bir nedeni olabilir.

d. Pulmoner tutulum: SSc'li hastaların % 80'inden fazlasında mevcuttur. Akciğer tutulumu İAH ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olmak üzere 2 farklı şekilde olabilir. SSc'de pulmoner tutulumun yaygın semptomları efor dispnesi ve kuru öksürüktür. PAH SSc'li hastaların yüzde 10-40'ında görülür ve sınırlı kutanöz formda genelde izole PAH şeklinde ortaya çıkar. Yaygın SSc'si olanlarda İAH daha erken, daha sık ve şiddetli olma eğilimindedir ve sekonder olarak PAH'a neden olabilir. PAH ilerleyicidir ve kor pulmonale ve sağ kalp yetmezliğine yol açabilir. Pulmoner damarların trombozu, yaygın bir geç dönem komplikasyonudur ve sık görülen bir ölüm nedenidir.

e. Kardiyak tutulum: Miyokard, perikard ve iletim sistemi dahil olmak üzere kalbin tüm anatomik alanları etkilenebilir. SSc'nin kardiyak komplikasyonları birincil ya da PAH, İAH ve skleroderma renal krize (SRC) ikincil olarak ortaya çıkabilir. SSc'de kardiyak tutulum asemptomatikten ciddi kalp yetmezliğine kadar değişen bir spekturumda görülebilir.

f. Böbrek tutulumu: Otopsi çalışmaları, dcSSc'li hastaların % 60-80'inde böbrek hasarının patolojik kanıtlarına sahip olduğunu göstermektedir. Klinik böbrek hastalığının yokluğunda bozulmuş böbrek rezervi mevcut olabilir. Mikroalbuminüri, plazma kreatinin düzeyinde hafif yükseklik veya hipertansiyon hastaların % 50 kadarında gözlenir, ancak kronik böbrek yetmezliğine genellikle ilerlemez. Hastaların yaklaşık %10-15'inde Skleroderma Renal Kriz (SRK) adı verilen ciddi, yaşamı tehdit eden böbrek tutulumu gelişir. SRK, dcSSc'li hastalarda lcSSc'den daha sıktır ve neredeyse her zaman hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkar. SRK, ani başlangıçlı malign hipertansiyon, akut oligürük böbrek yetmezliği, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni kliniğidir. SRK'nin diğer özellikleri pulmoner ödem, baş ağrısı, bulanık görme, retinal mikrohemorajiler ve bazen jeneralize nöbetlerle komplike olan hipertansif ensefalopatiji içerir.

LABORATUVAR BULGULARI

Antinükleer antikor (ANA) testi, SSc'li hastaların yaklaşık % 95'inde pozitifdir. Anti-topoizomerez I (Scl-70) antikorları diffüz kutanöz SSc (dcSSc) ve İAH riski ile ilişkilidir. Anti-sentromer antikorunun (ACA) varlığı genellikle limitli kutanöz SSc (lcSSc) ile ilişkilidir. RNA polimeraz III antikorları, dcSSc'li hastalarda bulunur ve genellikle hızla ilerleyen cilt tutulumu ve SRK için artmış risk ile ilişkilidir. Anti-Scl-70, ACA ve anti-RNA polimeraz III testleri SSc için oldukça spesifiktir, ancak sadece orta derecede duyarlıdır. Böbrek tutulumu açısından serum kreatinin, glomeruler filtrasyon hızı (GFR) ölçümleri yapılmalıdır. Hastalığın klinik takibinde akut faz reaktanları ve pro-BNP de yardımcı olan biyobelirteçlerdir.

GÖRÜNTÜLEME

Skleroderma şüphesi olan ve RP ile gelen her hasta kapilleroskopi ile değerlendirilmelidir. Tırnak kıvrımında perikapiller kanamalar, genişlemiş kapiller ve kapiller kayıp bulguları SSc'nin erken tanınmasını sağlar. Kardiyak tutulum açısından EKO kardiyogram, sağ kalp kateterizasyonu, 6 dk yürüme testi ve Borg dispne indeksi kullanılır. Akciğer tutulumu açısından solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon ölçümü (DLCO), yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile değerlendirilir.

TANI

Her iki elin parmaklarında metakarpofalangeal eklemlerin proksimaline uzanan deri kalınlaşması SSc tanısı için oldukça yönlendiricidir. RP, SSc'nin sıklıkla ilk bulgusudur bu nedenle RP olan hastaların SSc açısından araştırılması gerekir.

Sınıflandırma kriterleri: Çoğunlukla akademik amaçlı olsa da SSc hastalarının tanısında da kullanılan sınıflandırma kriterleri önerilmiştir.

Kriter	Alt öge(ler)	Ağırlık/puan
Metakarpofalangeal eklemlerin proksimaline uzanan her iki elin parmaklarında deri kalınlaşması	-	9
Parmaklarda deri kalınlaşması (<i>yalnızca yüksek puanı sayın</i>)	Şiş (Puffy) parmaklar	2
	Parmakların sklerodaktilisi (metakarpofalangeal eklemlerin distalinde fakat proksimal interfalangeal eklemlerin proksimalinde)	4
Parmak ucu lezyonları (<i>yalnızca yüksek puanı sayın</i>)	Dijital uç ülserleri	2
	Parmak ucu çukur (pitting) izleri	3
Telenjipektazi	-	2
Tırnak kıvrımında anormal kılcak damarlar	-	2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve/veya interstisyel akciğer hastalığı (<i>maksimum puan 2'dir</i>)	Pulmoner arteriyel hipertansiyon	2
	İnterstisyel akciğer hastalığı	2
Raynaud fenomeni	-	3
SSc ile ilişkili otoantikorlar (antisentromer, anti-topoizomerez I [anti-Scl-70], anti-RNA polimeraz III) (<i>maksimum puan 3'tür</i>)	antisentromer Anti-topoizomerez I Anti-RNA polimeraz III	3

Sistemik skleroz sınıflandırması için ACR/EULAR kriterleri.

ACR: Amerikan Romatoloji Koleji; EULAR: Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği; SSc: sistemik skleroz.

* Bu kriterler, bir SSc çalışmasına dahil edilmesi düşünülen herhangi bir hasta için geçerlidir.

¶ Toplam puan, her kategorideki maksimum puan eklenerek belirlenir. Toplam puanı ≥ 9 olan hastalar kesin SSc'ye sahip olarak sınıflandırılır.

AYIRICI TANI

Diyabetes mellitus, hipotiroidizm ve miksödem gibi endokrinolojik hastalıklar, böbrek hastalığı, nefrojenik sistemik skleroz, amiloidoz, eozinofilik fasit ve kronik graft-versus-host hastalığı (GVHD) skleroderma benzeri cilt değişikliklerine neden olabilir. Kemoterapötik ilaçlar, bleomisin ve dosetaksel alan hastalarda SSc benzeri değişiklikler oluşabilir. Titreşimli aletlerin kullanılması RP'ye ve sklerodaktiliye yol açabilir.

PROGNOZ

SSc'li hastalarda ölüm riskinde önemli artış vardır. Standartlaştırılmış ölüm oranı (SMR), genel popülasyondaki kontrol grubundan yaklaşık 4 kat daha yüksek saptanmıştır. 612 ölümün en sık nedenleri kalp tutulumu (%29), akciğer tutulumu (%23), kanser (%16) ve böbrek tutulumu (%11) olarak bildirilmiştir. Çalışmalarda yaygın kutanöz SSc'si olan hastaların, limitli kutanöz SSc'si olan hastalardan daha yüksek mortaliteye sahip olduğu gösterilmiştir.

TEDAVİ

Genel olarak sistemik sklerozlu hastalar semptomları azaltmak ve organ temelli hastalığı durdurmak veya geri döndürmek için tedavi edilir.

Diffüz cilt sklerozu: Visseral tutulumu olmayan progresif ve yaygın cilt tutulumu olan hastalar için metotreksat (MTX) veya mikofenolat mofetil (MMF) tedavisi önerilir. Bir ilacın diğerinden üstünlüğüne dair kanıt bulunmadığından, MTX veya MMF kullanma seçimine genellikle diğer hastalık belirtilerinin (İAH, artrit gibi) varlığına göre karar verilir. Şiddetli cilt tutulumunda siklofosfamid etkin bir tedavi olabilir. Rituksimabın cilt sklerozunda progresyonu yavaşlattığı veya durdurduğu yönde kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca, tocilizumabın dirençli deri ve eklem hastalığında faydalı olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur.

Raynaud fenomeni: Birinci basamak tedavi seçeneği kalsiyum kanal blokerleridir. Anjiotensin-2 reseptör antagonistleri, alfa blokerler de kullanılabilir. Bu tedaviye yanıt vermeyen akut veya uzun süreli dijital iskemisi olan hastalar için prostasiklin (ilioprost, epoprostenol, treprostnil) veya prostaglandin (alprostadil) intravenöz infüzyonları ile tedavi önerilir. İnatçı/tekrarlayan dijital ülserleri olan hastalarda, vazodilatör tedavisi ile kombinasyon halinde bir endotelin reseptör antagonisti (bosentan) yeni iskemik olayları önleyebilir. Sempatektomi, dirençli hastalık devam ettiğinde bir seçenektir. SSc ve tekrarlayan ülserleri olan hastalarda, fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörlerinin (sildenafil, tadalafil ve vardenafil) eklenmesi önerilir.

Renal tutulum: Tedavi edilmezse, SRK 1-2 aylık bir süre içinde son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilir ve genellikle bir yıl içinde ölüm meydana gelir. SRK'de tedavinin temel dayanağı, hastaların %70 kadarında böbrek fonksiyonunu iyileştiren, stabilize eden ve sağkalımı uzatan etkili ve hızlı kan basıncı kontrolüdür. Optimal antihipertansif ajan bir ACE inhibitörüdür. En fazla deneyim, kaptopril ile olmuştur. Enalapril ve ramipril de fayda sağlayabilir.

Gastrointestinal sistem tutulumu: SSc'li hastalarda GÖRH tedavisinde etkili olan ajan proton pompa inhibitörleri (PPI) dir. PPI tedavisine yanıtsız olan hastalarda yatmadan önce H2 reseptör antagonisti eklenmesi önerilir. Özefagus dismotilitesi olan hastalarda prokinetik ilaçların (metoklopramid, sisaprid, domperidon, prukaloprid) denenmesini önerilir. Gastroparezi tedavisinde prokinetik ve antiemetiklerin kullanılması önerilir. SSc'li kronik intestinal psödoobstrüksiyonu olan hastalar, eşzamanlı ince barsakta bakteriyel aşırı çoğalma için beslenme desteği ve antibiyotik gerektirir.

Pulmoner tutulum: İAH'nda siklofosfamid veya daha kabul edilebilir güvenlik profili nedeniyle MF kullanılabilir. İAH tedavisinde rituksimab ve tocilizumab ile ilgili de olumlu sonuçlar bildirilmiştir. PAH tedavisinde ise monoterapi ya da kombinasyon olarak kullanılabilecek birkaç grup ilaç vardır. Bunlar; prostasiklin agonistleri (epoprostenol, treprostnil, ilioprost, seleksipag), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, masitentan ve ambrisentan), solubl guanilat siklaz uyarıcı riociguat, fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinden (sildenafil, tadalafil) oluşur.

Kas-iskelet sistemi tutulumu: SSc ile ilişkili inflamatuvar artriti olan hastalarda düşük doz glukokortikoid (maksimum 10 mg prednizon/gün) kısa süreli kullanılabilir. Artrit tedavisinde genellikle günde 200-400 mg hidoksiklorokin (HCQ) tedaviye eklenmesi önerilir. HCQ'ya

yanıtsız hastaların tedavisine metotreksat (MTX) eklenebilir. SSc ilişkili inflamatuvar miyopatili hastaların tedavisinde düşük doz glukokortikoid monoterapisi ya da MTX, azatioprin (AZA) gibi ajanlar kullanılabilir.

Kardiyak tutulum: sol kalp yetmezliği ACEi, implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörler ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi gibi kalp yetmezliği tedavileri kullanılır. SSc-miyokardit için standart tedavi uygulaması bulunmamakla birlikte, immünosupresif ajanlar SSc-İAH tedavisine benzer şekilde kullanılır. Siklofosamid tolere edilmiyorsa, hafif kalp yetmezliğinde MMF, MTX veya AZA düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, et al. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:1347.
2. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 Suppl 3:iii32.
3. Hansi N, Thoua N, Carulli M, et al. Consensus best practice pathway of the UK scleroderma study group: gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32:S.
4. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and Tadalafil Up-front Combination Therapy in Scleroderma-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1102.
5. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1207.
6. Lei Y, Zhang X, Lin H, et al. The effects of oral treatment for systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol* 2021; 31:151.
7. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1005.
8. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43:526.
9. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011; 30:1393.
10. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1809.
11. van den Hoogen F, Khanna D, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55.

İDİYOPATİK İNFLAMATUAR MİYOPATİLER

Doç. Dr. Dilek TEZCAN

GİRİŞ

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler (İİM) temel olarak kaslarda inflamasyonun yol açtığı kas ağrısı ve kas güçsüzlüğü ile karakterize, kas dışı tutulumlar yapabilen, heterojen alt gruplardan oluşan sistemik otoimmün hastalıklardır.

İİM tanısı; klinik, laboratuvar, radyolojik, elektrofizyolojik ve histopatolojik bulgular temelinde konulur. Klinik olarak proksimal kas zayıflığı, kas enzimlerinde yükselme, elektromiyografide miyopatik değişiklikler ve anormal kas biyopsisi ile karakterizedirler.

İİM, yeni miyozit spesifik otoantikorlar, histopatolojik gelişmeler, sınıflandırma kriterlerinin ışığında; dermatomiyozit (DM), immün aracılı nekrotizan miyopati (İNM), overlap miyozit (OM), inklüzyon cisimcikli miyozit (İCM), amiyopatik dermatomiyozit (ADM), polimiyozit (PM), kanser ilişkili miyozit olmak üzere alt gruplara ayrılır. Farklı alt grupların klinik, histopatolojik bulguları, otoantikor profili, prognoz ve tedavi yanıtları farklıdır.

EPİDEMİYOLOJİ

İİM'nin çeşitli alt gruplarının insidansı etnik köken, yaş ve cinsiyete göre değişir. PM ve DM için tahmini prevalans 5-22/100.000, yıllık insidans ise 1,2-19/100000 arasında bildirilmektedir. Yeni İİM alt gruplarına ilişkin epidemiyoloji verileri eksiktir. Genel kadın-erkek insidans oranı 2,5/1'dir, çocukluk çağı hastalığında ve malignitede bu oran daha düşüktür (1/1), ancak OM'de çok yüksektir (10/1). Tek istisna, erkeklerin daha yaygın olarak etkilendiği İCM'dir. En yüksek insidans 50-60 yaşlarındadır, ancak başlangıç her yaşta mümkündür. DM, çocuklukta ve orta yaşta bifazik zirvelere sahiptir, oysa PM orta yaşta zirve yapar. İCM 40 yaşından önce nadiren teşhis edilir ve en sık 50 yaşından sonra görülür.

ETİYOLOGENEZ

İİM için çeşitli genetik ve çevresel risk faktörler öne sürülmüştür. Mevcut veriler, hem immün (hücrel ve humoral) hem de immün olmayan (endoplazmik retikulum stresi, hipoksi) mekanizmaların, İİM'lerde kas lifi hasarı ve işlev bozukluğunda rol oynadığını göstermektedir. Kesin mekanizmalar bilinmemektedir ancak PM'de sitotoksik T hücreleri, DM'de ise kompleman aracılı mikroanjyopatinin aracılık ettiği düşünülmektedir. Normal kas liflerinin sarkolemmasında bulunmayan MHC-I ekspresyonu, muhtemelen aktive T hücreleri tarafından salgılanan sitokinler tarafından indüklenir. IFN yolunun patogeneze rolü vardır. CD8/MHC-I kompleksi, PM ve İCM'nin karakteristiğidir ve histolojik tanıyı doğrulamaya yardımcı olur.

KLİNİK BULGULAR

Kas bulguları

Haftalar ve aylar içinde gelişen nispeten yavaş ve progresif olarak ilerleyen simetrik proksimal kas güçsüzlüğü klasik klinik bulgudur ancak bu hastalıklar akut olarak da ortaya çıkabilir. Yüz kasları

etkilenmez. Faringeal kaslar ve solunum kasları etkilenecek pulmoner komplikasyonlara neden olabilir. Duyu korunur, refleksler korunabilir veya azalabilir. Önce pelvik kaslar ve proksimal alt ekstremitte kasları etkilenir, ardından boyun fleksörleri, ekstansörleri ve omuz kuşağı kasları etkilenir. Bir istisna, asimetrik distal kas güçsüzlüğü ve kas atrofisinin proksimal kas bulguları kadar belirgin olduğu, el bileği, parmak fleksörü ve kuadriseps zayıflığı ile kuadriseps ve önkol kaslarında derin atrofi ile seyredabilen İCM'dir. Kas atrofisi ve eklem kontraktürü hastalığa bağlı gelişen hasarın sekel bulgularıdır ve ilk değerlendirmede kas atrofisinin daha yaygın olduğu İCM'nin aksine, kronik İİM'lerde geç bulgu olarak ortaya çıkar. ADM'de DM'nin klasik dermatolojik bulguları görülürken, kas bulguları ile birliktelik görülmez.

Kas dışı sistemlerin tutulum bulguları

Eklem, deri, kardiak, pulmoner ve gastrointestinal sistem etkilenebilir. İntersitisyel akciğer hastalığı (İAH) ve kardiak tutulum gibi kas dışı organ belirtileri kötü prognozla ilişkilidir.

Eklem: Eklem ağrısı ve artrit sık görülür. Artritin en yaygın şekli, el ve ayakların küçük eklemlerinin simetrik artritidir ve bu nedenle romatoid artrit taklit edebilir. Bu artrit tipik olarak eroziv değildir, ancak bazen eroziv de seyredebilir. Artrit, en sık antisentetaz (anti-ARS) otoantikorları olan hastalarda görülmektedir, ayrıca diğer romatizmal hastalıkların örtüşen sendromları olan hastalarda da görülür.

Deri: Deri döküntüsü kas semptomlarından aylar hatta yıllar önce gelebilir ve bazı hastalarda deri belirtileri DM'nin tek klinik belirtisi olabilir. Gottron papülleri ve heliotropik döküntü, DM'nin patognomonik cilt tutulum özellikleri olarak kabul edilir. DM'li hastaların %50'sinden azında görülen heliotropik döküntü erguvani renktedir ve periorbital bölgede, özellikle üst göz kapaklarının üzerinde bulunur. Gottron papülleri özellikle ellerin metakarpofalangeal ve proksimal ve distal interfalangeal eklemleri üzerinde yer alan pullu, eritemli veya menekşe renkli papüller ve plaklardır. Gottron işareti aynı dağılımda ve dirsekler, dizler ve ayak bilekleri gibi diğer ekstansör alanlarda meydana gelen bir maküler eritemdir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde, etkilenen deri lezyonları parlak, atrofik ve telenjektazilerle hipopigmente hale gelebilir. Sistemik lupus eritematozusun (SLE) farklı olarak nazolabial alanın ve alının tutulduğu fasiyal eritemli kutanöz fotosensitif döküntü sık görülür. Simetrik maküler menekşe renkli eritemin omuzlar, ense ve sırt bölgelerinde görüldüğü “Şal işareti” şeklinde döküntü karakteristik belirtilerden bir diğeridir. Boyun ve gövdenin üst kısmında “V işareti”, uyluk ve bacağın lateral yüzünde ‘tabanca kılıfı belirtisi’ şeklinde döküntü görülür. Hastaların %30-60'ında hastalığın erken dönemlerinde tırnak yatağı tutulur. Periungual eritem, telenjektazi, nekroz ve kapiller dilatasyon, kütiküler hipertrofi ve kanama bulguları görülebilir. Diğer daha az yaygın cilt belirtileri pannikülit, livedo retikularis ve skar bırakmayan alopesidir. Yumuşak doku kalsifikasyonu (kalsinozis) DM'de oldukça sıktır. İntrakutan, subkutan, fasial veya intramusküler olabilir. Kalsinozis en yaygın olarak kalça, dirsek, diz ve/veya travmatize bölgelerde bulunur. Kalsinozis bazen yaygın olabilir ve ülserlere yol açabilir genellikle tedaviye dirençlidir. Raynaud fenomeni de sık görülen diğer semptomlar arasındadır. Miyopatilerde özellikle miyozit, İAH, ateş, Raynaud fenomeni, artrit komponentlerinden oluşan anti-sentetaz sendromunda görülen bir başka cilt patolojisi de “tamirci eli” (mekanik el) bulgusudur. Döküntü, özellikle işaret parmaklarının radyal tarafında, parmaklarda hiperkeratotik pullanma ve fissür şeklindedir. Genellikle anti-sentetaz otoantikorlarının varlığı ile ilişkilidir.

Akciğer: Akciğer tutulumu sıktır (%30-40) ve bu hastalıklarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Solunum kaslarında güçsüzlük restriktif akciğer hastalığına neden olabilir. Faringeal kasların tutulumu da aspirasyon pnömonisi için bir risk faktörüdür. PM ve DM'de İAH yaygındır ve anti-sentetaz ve anti-MDA5 otoantikörleri ile daha güçlü bir şekilde ilişkilidir. Genel olarak, İİM'li hastalardaki İAH'nın klinik seyri ve histopatolojisi idiyopatik İAH'dakine benzer, bununla birlikte immünsüpresyona yanıtı ve prognozu daha iyidir. Pulmoner kapillerite bağlı yaygın alveolar kanama nadir görülür ancak pulmoner hipertansiyona yol açabilir. Pnömomediastinum ise giderek daha fazla rapor edilmektedir.

Kardiyovasküler sistem: İİM'lerde subklinik kalp tutulumu yaygındır. Konjestif kalp yetmezliği ve ritim bozuklukları en sık rapor edilenlerdir. Perikardiyal tamponat ve restriktif kardiyomiyopati gibi komplikasyonlar azdır. Miyokart enfarktüsü nadiren koroner vazospazm, uzun süreli glukokortikoid kullanımına bağlı hızlanmış ateroskleroz veya koroner arteritten kaynaklanabilir. İİM'li olgularda kalp kası tutulumunu taramak için elektrokardiyografi ve ekokardiyografi önerilir.

Gastrointestinal sistem: Faringeal çizgili kas tutulumuna bağlı proksimal disfaji, sıvı gıdaların nazal regürjitasyonu ve pulmoner aspirasyon görülebilir. Bu durum şiddetli hastalıkta görülen kötü bir prognostik işarettir. Faringeal kas güçsüzlüğü ayrıca ses kısıklığı veya disfoniye neden olabilir. Bu hastalarda özofagus dismotilitesi, gastroözofageal reflü, abdominal şişkinlik, kabızlık ve ishal sık görülen problemlerdir. Tanıda farinks ve özofagusun radyografik görüntülemesi önerilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Biyokimyasal testler: Kreatin kinaz (CK), diğer serum kas enzimleriyle karşılaştırıldığında, kas lifi hasarının derecesini göstermede nispeten daha özgül ve hassastır. Genel olarak, yetişkin İİM hastalarının %80-90'ında ilk değerlendirme sırasında CK'da bir artış görülür. Bununla birlikte, hastaların belirli bir kısmı, özellikle hastalığın ileri evrelerinde olanlar, kısmen kas atrofisi veya CK aktivitesinin inhibitörlerinin varlığından dolayı CK'da normal veya nispeten mütevazı yükselmeler gösterir. Normal bir CK seviyesi, özellikle İCM veya DM olmak üzere İİM tanısını dışlamaz. CK yükselmeleri İİM için spesifik değildir, kas distrofileri, rabdomyoliz, hipotiroidizm ve birçok ilaca bağlı miyopati dahil olmak üzere diğer kas hastalıklarında da yükselir. Aldolaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, ve laktat dehidrogenaz gibi serum kas enzimlerinin ölçümü, özellikle aktif hastalığı ve normal CK seviyeleri olan hastalarda İİM teşhisinde yararlıdır. Bu enzimlerin ana dezavantajı, karaciğer hastalıklarında da yükselmeleridir; bu nedenle, verileri yorumlamadan önce kas kaynağının tanımlanması gerekir. Serum miyogloblin seviyesi kas lifi membran bütünlüğünün hassas bir göstergesidir. Miyostatin, aktif İİM'de düşük serum seviyeleri bulunabileceğinden umut verici bir biyobelirteç olarak kabul edilebilir.

Seroloji: İİM hastalarında antinükleer antikor (ANA) pozitifliği prevalansı %60 civarındadır. Negatif ANA testi, İİM'li hastalarda miyozite özgü otoantikörlerin (MSA) varlığını dışlamaz. İİM'de bulunan otoantikörler genellikle MSA ve miyozitle ilişkili otoantikörler (MAA) olarak sınıflandırılır. MSA, İİM teşhisine yardımcı klinik olarak yararlı biyobelirteçlerdir. Farklı MSA'lar (anti-ARS, MDA5, SAE, Mi2, NXP2, TIF1γ, SRP, HMGCR, cN1A) farklı fenotiplerin yanı sıra farklı neoplastik hastalık riskleri ve sistemik komplikasyonlar ile ilişkilidir (Tablo 1). MSA pozitifliği prevalansı %5-30 civarındadır. MAA'lar ise İİM'de saptanabilen ancak tanı için spesifik olmayan ve diğer bağ doku hastalığında (BDH) da bulunabilen otoantikörlerdir.

Tablo 1. Miyozit spesifik antikorlar ve klinik ilişkileri.

Otoantikor	Akciğer tutulumu	Cilt tutulumu	Kas tutulumu	Malignite ilişkisi	Diğer (klinik özellikler)
Anti-ARS	İnterstisyel akciğer hastalığı sık	Klasik Dermatomiyozit döküntüsü, tamirci eli	Genel olarak yaygın	Bilinmiyor	Raynaud, artrit, tamirci eli, ateş (Antisentetaz sendromu)
Anti-MDA5	İnterstisyel akciğer hastalığı sık, progresif seyir ve mortalite artışı	Klasik Dermatomiyozit döküntüsü, cilt ülserleri	Hafif şiddette ya da yok	Bilinmiyor	
Anti-SAE	Bilinmiyor	Klasik Dermatomiyozit döküntüsü	Tipik olarak başlangıçta yok	Değişken veriler	
Anti-Mi2	Bilinmiyor	Klasik Dermatomiyozit döküntüsü	Hafif şiddette tutulum	Değişken veriler	
Anti-NXP2	Bilinmiyor	Klasik Dermatomiyozit döküntüsü	Ciddi kas tutulumu	Var	
Anti-TIF1 γ	Bilinmiyor	Klasik Dermatomiyozit döküntüsü, ciddi fotosensitivite	Kas tutulumu hafif, amyopaitk vakalar	40 yaş üstü erişkinlerde güçlü ilişki	Kalsinozis
Anti-SRP	İnterstisyel akciğer hastalığı olabilir	Atipik döküntü	Kas tutulumu ciddi çok yüksek kreatin kinaz düzeyleri	Bilinmiyor	
Anti-HMGCR	Bilinmiyor	Atipik döküntü	Kas tutulumu ciddi, çok yüksek kreatin kinaz düzeyleri	Var	Statin kullanımı
Anti-cN1A	Bilinmiyor	Bilinmiyor	İnklüzyon cisimcikli miyozit paterninde güçsüzlük	Bilinmiyor	Sistemik lupus eritematozus, Sjögren gibi diğer otoimmün hastalıklarda

GÖRÜNTÜLEME

Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG), iskelet kasını değerlendirmek için kullanılan önemli görüntüleme teknikleridir. MRG, kas biyopsisi örneklem yerinin belirlenmesinde, aktif kas hastalığını ve hasarı ayırt etmede yardımcıdır. Ayrıca MRG ile PM, DM ve İCM'nin bazı ayırt edici kas tutulum özellikleri saptanabilir. Kastaki inflamatuvar aktivite pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT ile de sensitif bir şekilde gösterilebilir.

Elektromiyografi (EMG) İİM için nispeten hassas ancak özgül olmayan bir testtir. Aktif miyozitli hastaların %90'ından fazlasında anormal EMG bulguları vardır. EMG'nin tipik bulgularını; kısa süreli ve düşük amplitütlü polifazik motor ünite potansiyelleri, fibrilasyon potansiyelleri ile artan insersiyonel irritabilite, pozitif keskin dalgalar ve tekrarlayan yüksek frekanslı deşarjlar oluşturur.

Kas biyopsisi ve histopatolojik inceleme en güvenilir tanı aracıdır. Ancak serolojik testler ve görüntüleme modalitelerindeki son gelişmelerle birlikte, klinik pratikte İİM tanısında kas histolojisine daha az ihtiyaç duyulmaktadır.

TANI

İİM tanısı klinik bulgular, laboratuvar bulguları, görüntüleme ve histopatolojik bulgular birlikte değerlendirilerek konur. İİM formları için her biri belirli avantaj ve dezavantajlara sahip birçok tanı ve sınıflandırma kriteri önerilmiştir. Son olarak, European League Against Rheumatism (EULAR) ve American College of Rheumatology (ACR), 2017'de erişkin ve juvenil İİM ve bunların ana alt grupları için yeni bir sınıflandırma kriteri yayınladı. MSA ve histolojik bulguların eklenmesi, ACR/EULAR kriterlerinin tanısal doğruluğunu arttırdığı görülmektedir 1975 yılında yayınlanan Bohan ve Peter kriterleri, sınıflandırma kriterlerinin yanı sıra tanı kriteri olarak da öne sürülmüş (Tablo 2). Kesin miyozit için %70'lik bir duyarlılık ve %93'lük bir özgüllüğe sahiptir.

Tablo 2. Bohan ve Peter Sınıflandırma Kriterleri

1	Omuz, kalça kuşağı ve boyun kaslarını ilgilendiren (proksimal) simetrik kas güçsüzlüğü
2	Kreatin kinaz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, aldolaz ve laktat dehidrogenaz gibi serum kas enzimi yüksekliği
3	Miyopatik elektromiyografik bulgular (Kısa, küçük, polifazik motor ünite potansiyelleri, irritabilite artışı ve fibrilasyon, pozitif keskin dalgalar, kompleks yüksek frekanslı tekrarlayan akımlar)
4	Mononükleer infiltrasyon, rejenerasyon, dejenerasyon, nekroz perivasküler inflamatuvar eksuda, perifasiküler atrofi gibi anormal kas biyopsisi bulguları
5	Helitropik döküntü, Gottron belirtisi ve Gottron papülleri gibi karakteristik cilt bulguları
Dışlama kriterleri: Merkezi veya periferik nörolojik hastalıklar, ailesel kas hastalıkları, musküler distrofiler, granülomatöz hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, postenfeksiyöz miyopatiler, ilaca bağlı miyopati, toksik miyopati, rabdomiyoliz, metabolik bozukluklar, endokrinopatiler	

Polimiyozit: Kesin: 1-4'ün hepsi Olası: 1-4'den üçü Muhtemel: 1-4'den ikisi	Dermatomiyozi: Kesin: 5+1-4'den üçü Olası: 5+1-4'den ikisi Muhtemel: 5+1-4'den biri
--	--

İİM'lerin her bir alt tipinin tanısı klinik öykü, kas tutulum şekli, EMG bulguları, kas biyopsisi ve belirli otoantikorların varlığına dayanır (Tablo 3).

AYIRICI TANI

Kas distrofileri, mitokondrial hastalıklar, metabolik miyopatiler, endokrinopatiler, elektrolit bozuklukları, travma, enfeksiyöz miyopatiler, nöromusküler hastalıklar, toksin ve ilaca bağlı miyopatiler, liken planus, SLE, atopik veya seboreik dermatit, sedef hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

TEDAVİ

İİM için önerilen tedavi farmakolojik olmayan (fiziksel egzersiz) yaklaşımlar ile birlikte farmakolojik tedaviden oluşur. İİM'nin farmakolojik tedavisinde başlangıçta yüksek doz glukokortikoidlerden (GK) yararlanılır. Başlangıçta 4 ila 8 hafta boyunca günde 0.75 ile 1 mg/kg prednizolon ve eşdeğeri dozlar kullanılır. Daha sonra 6 ay boyunca yavaş yavaş azaltarak 5 ila 10 mg prednizolon dozuna düşülür. Şiddetli miyozit vakalarında ve belirgin aktif pulmoner, kardiyak veya gastrointestinal hastalığı veya kötü prognostik özellikleri olanlarda, pulse GK tedavisi uygulanabilir. Bunun için 3-5 gün süreyle 250-1000 mg/gün dozlarında intravenöz metilprednizolon kullanılabilir. Genellikle GK yan etkilerini azaltmak ve immünsüpresif etkiyi artırmak için GK tedavisine bir immünsüpresif ilaç eklenir. Bunlar arasında metotreksat (MTX), azatioprin (AZA) veya mikofenolat mofetil (MMF) bulunur. MTX ve AZA kombinasyonu, her iki ajana da tek başına yeterli yanıt vermeyen bazı hastalara fayda sağlayabilir. Hem MTX hem de AZA iyi tolere edilmezse, MMF kullanılabilir. MMF, İİM'lerde, özellikle dirençli DM döküntüleri ve organ tutulumlarında (İAH) giderek daha fazla kullanılmaktadır. GK dirençli hastalığı olanlarda siklosporin (CsA) veya takrolimus tedavisinden yararlanılabilir, özellikle İAH hastalarında başka bir potansiyel alternatif tedavidir. Artrit, yorgunluk ve pannikülit gibi hastalığın diğer kas dışı belirtileri antimalaryal tedaviden (hidroksiklorokin) fayda görebilir. Etkisinin hızlı başlaması ve immün sistemi baskılamaması nedeniyle, tedaviye dirençli DM, kanserle ilişkili miyozit, anti-HMGCR pozitif nekrotizan miyopatiler, disfaji, İAH, ciddi enfeksiyonun eşlik ettiği durumlarda veya hamilelik durumlarında IVIG tedavisinden yararlanılabilir.

Standart immünsüpresif tedavinin yeterli olmadığı durumlarda, rituksimab (RTX) veya siklofosamid (CYC) tedavisi düşünülebilir. Dirençli hastalarda yeni tedaviler (anakinra, alemtuzumab, belimumab, sifalimumab, ustekinumab, tosilizumab, abatacept, CD19-kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücre terapisi, dazukibart, anifrolumab, aldeslöklin) umut vaat etmekte ve araştırmalar devam etmektedir. Janus kinaz inhibitörlerinin MDA5 miyoziti ve şiddetli refrakter kalsinozis eşlik eden ve/veya şiddetli DM'de etkili olduğu bildirilmektedir. Lenabasum, apremilast dirençli kutanöz DM hastalarında yararlı bulunmuştur. Anabolik steroidler ve oksandrolon, kas gücü üzerinde bazı yararlı etkilere sahip olabilir, ancak bu yararın daha büyük çalışmalarda doğrulanması gerekir.

İCM'nin tedavisinde kanıtlanmış yararı olan immünsüpresif bulunmadığından farmakolojik olmayan tedavi ön plandadır. İCM'de, bimagrumab, rapamisin, sirolimus, arimoklomol ve alemtuzumab kullanımına ilişkin umut verici veriler vardır.

Tablo 3. İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler

Hastalık	Yaş aralığı	Klinik özellik	Biyopsi
Dermatomiyozi	Juvenil, yetişkin form	Subakut başlangıç Simetrik, proksimal güçsüzlük ve spesifik cilt bulguları. Malignite vakaların %9-42'si. İnterstisyel akciğer hastalığı klinik olarak %20, toraks tomografisinde değişiklik %78. Ekokardiyografi anormallikleri %14-62. Kreatin kinaz normal veya orta derecede yüksek olabilir.	Perimisyal ve perivasküler inflamasyon, perifasiküler atrofi. Küçük kan damarlarında membran atak kompleksi birikimi. Perifasiküler lifler üzerinde MHC-1. Klasik cilt değişiklikleri olan kas biyopsi negatif vakalar; Amyopatik dermatomiyozi Kas biyopsi tutarlı ancak cilt değişikliği yoksa; dermatomiyozi sine dermatiti
Polimiyozi	Yetişkin	Subakut başlangıç Simetrik, proksimal güçsüzlük	Nekrotik olmayan kas liflerinin invazyonu ile endomisyal inflamasyon
İmmün aracılı nekrotizan miyopati	Yetişkin	Subakut başlangıçlı, bazen daha sinsi başlangıçlı olabilir. Simetrik, proksimal güçsüzlük, belirgin kas atrofisi. Anti-SRP antikorları ile daha hızlı ve şiddetli başlangıç. İnterstisyel akciğer hastalığı nadir (%4). Ekokardiyografi anormallikleri %48. Kreatin kinaz genellikle çok yüksek, Güçsüzlükle orantısız	Multifokal nekrotik kas lifleri, minimal hücrel inflamasyon. Yüksek nekroz: lökosit oranı

Hastalık	Yaş aralığı	Klinik özellik	Biyopsi
İnklüzyon cisimlikli miyozit	Yetişkin >40 yaş	Kronik başlangıç, asimetrik, belirgin kas atrofisi Belirgin kuadriseps ve parmak fleksör kas güçsüzlüğü; tedaviye dirençli %70'e varan oranda disfaji İnterstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili değil Kreatin kinaz normal veya orta derecede yüksek	Endomisyal inflamasyon, nekrotik olmayan kas liflerinin ve kenarlı vakuollerin invazyonu ile birlikte. Sarkoplazmik kenarlı vakuoller, amiloid birikintileri ve sarkoplazma ve miyonükleusta 15-18 nm tubulofilament inklüzyon cisimcikleri. sitokrom oksidaz negatif lifler
Overlap sendromu	Yetişkin	Miyozit ve Bağ doku hastalığı özellikleri birliktedir. Sıklıkla interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkilidir (%20-80). Pulmoner hipertansiyonun yanı sıra subklinik iletim anormallikleri olabilir. Kreatin kinaz hafif veya orta derecede yüksek olabilir.	Nonspesifik inflamasyon
Diğer (granüloamatöz, eozinofilik miyozit)	Her yaş	Proksimal ve distal güçsüzlük	Tipe özgü (örneğin, granüloamatöz miyozit ile birlikte bulunan granülomlar)

TAKİP VE PROGNOZ

Hastaların %30-40'ı tedavi ile klinik remisyona ulaşır, ancak %10'unda tekrarlayan hastalık görülür. Erken tedavi ile 5 yıllık sağkalım oranı %80, 8 yıllık sağkalım oranı ise %73 olarak bildirilmiştir. Kötü prognostik göstergeler; yaş, erkek cinsiyet, beyaz dışındaki ırk, hastalık başlangıcının daha ileri yaşta olması, tanı ve tedavide gecikme, şiddetli miyozit, önemli pulmoner, kardiyak, gastrointestinal tutulum, kalsinozis, daha önce immünsüpresif tedaviye yanıt eksikliği, kansere bağlı miyozit, İCM, anti-sentaz, anti-SRP, anti-TIF1γ otoantikoru pozitifliğidir. Mortalite genellikle kardiyak nedenler (%22), pulmoner komplikasyonlar (%22), enfeksiyonlar (%15) ve malignite (%11) nedenlidir. Kardiyak tutulum, İNM'den etkilenen hastaların %50'sine kadarında, özellikle anti-SRP pozitifliği taşıyanlarda görülür. TIF1-γ ile daha sık ilişkili olan maligniteler meme ve yumurtalık kansinomlarıdır. Malignite gelişim riski açısından özellikle DM hastaları, İNM hastaları ve malignite ilişkili otoantikor (anti-TIF1γ, anti-NXP2 ve anti-HMGCR) pozitifliği olan hastalar uygun şekilde taranmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Baig S, Paik JJ. Inflammatory muscle disease - An update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020 Feb;34(1):101484.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1975;292:403-407.
3. de Souza FHC, de Araújo DB, Vilela VS, et al. Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the treatment of systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol*. 2019 Jan 22;59(1):6
4. DeWane ME, Waldman R, Lu J. Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Feb;82(2):267-281.
5. Jabari D, Vedanarayanan VV, Barohn RJ, et al. Update on Inclusion Body Myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Jun 28;20(8):52.
6. Khadilkar SV, Dhamne MC. What is New in Idiopathic Inflammatory Myopathies: Mechanisms and Therapies. *Ann Indian Acad Neurol*. 2020 Jul-Aug;23(4):458-467.
7. Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, et al. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol*. 2019 Jan;46(1):e1-e18.
8. Leclair V, Notarnicola A, Vencovsky J, et al. Polymyositis: does it really exist as a distinct clinical subset? *Curr Opin Rheumatol*. 2021 Nov 1;33(6):537-543.
9. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, et al. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:2271-2282
10. Marasandra Ramesh H, Gude SS, Venugopal S, et al. The Role of Myositis-Specific Autoantibodies in the Dermatomyositis Spectrum. *Cureus*. 2022 Mar 8;14(3):e22978
11. McHugh NJ, Tansley SL. Autoantibodies in myositis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Apr 20;14(5):290-302.
12. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguás E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):816-828.
13. Musai J, Mammen AL, Pinal-Fernandez I. Recent Updates on the Pathogenesis of Inflammatory Myopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2024 Dec;26(12):421-430.
14. Conticini E, Dourado E, Bottazzi F, et al. Idiopathic inflammatory myopathies: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Feb;42(2):213-224
15. Qiang JK, Kim W B, Baibergenova A, et al. Risk of Malignancy in Dermatomyositis and Polymyositis. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(2):131.

ANKİLOZAN SPONDİLİT

Doç. Dr. Seda ÇOLAK

GİRİŞ

Ankilozan spondilit (AS), spondiloartritlerin prototipi olarak bilinen, esas olarak aksiyal eklem tutulumu ile seyreden, ancak periferik eklem, entezis, göz ve gastrointestinal sistem tutulumu gibi semptomların da görülebildiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

EPİDEMİYOLOJİ

AS'nin toplumda görülme sıklığı çeşitli popülasyonlarda %0,1 ile %7,5 arasında değişmekle birlikte, ülkemizde yapılan çalışmalarda sıklığı %0,12 ile %0,5 arasında bulunmuştur. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Semptomlar sıklıkla 30 yaş öncesinde başlar ve hastalar sıklıkla 40 yaş öncesinde tanı almaktadırlar. Bununla birlikte hastaların %5'inde 45 yaşından sonra tanı konulabilmektedir.

ETİYOGENEZ

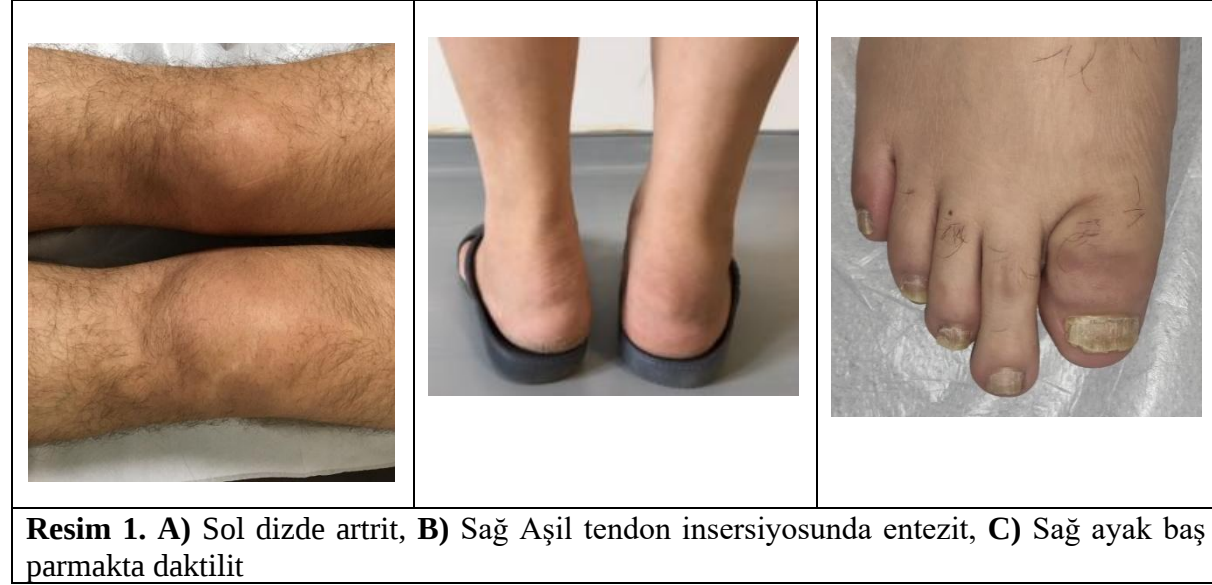
AS'nin etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış olsa da hastalığın HLA-B27 pozitifliği ile güçlü bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyon ve mekanik stres gibi çevresel faktörlerin de etkisi ile AS gelişebilmektedir. Patogeneze rol oynayan ana sitokinler tümör nekrozis faktör α (TNF- α) ve interlökin (IL)-17'dir. Genel popülasyonda %5-15 oranında HLA-B27 pozitifliği görülebilmektedir. HLA-B27 pozitif olan kişilerde ise AS gelişme sıklığı %5-6'dır. AS tanılı hastaların ise %90'ından fazlasında HLA-B27 pozitif olabilmektedir. Patogeneze rolleri daha az olmakla birlikte diğer genetik faktörler de (ERAP-1, TNFRSF1A, IL23R, vb) suçlanmaktadır. İnflamasyon, osteoklastik süreç ile vertebraların mikromimarisini bozarken, IL-17 ve IL-22 katkısı ile periost kıkırdak bileşkesinde osteoblastik süreç sonucu yeni kemik oluşumuna (sindesmofit) neden olmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

AS, en sık görülen spondiloartrit tipi olup esas olarak aksiyal iskeleti tutmaktadır. Hemen tüm hastalarda tutulan sakroiliak eklemler dışında omurga ve bazı hastalarda periferik eklemler ve entezis bölgeleri de tutulabilmektedir. Bununla birlikte eklem dışı tutulumlar da AS hastalarında sıkça karşımıza çıkmaktadır. Eklem dışı tutulumların sıklığı bir çok faktöre bağlı olarak değişmektedir. AS'nin en sık görülen tanı koydurucu bulgusu inflamatuvar karakterdeki bel ağrısıdır. İnflamatuvar bel ağrısı; 40 yaşın altında başlayan, en az 3 aydır devam eden, sinsi başlangıçlı, egzersiz ile rahatlayan ve istirahat ile kötüleşen (özellikle gecenin ikinci yarısında ağrıdan uyandıran) karakterdedir. Alterne eden gluteal ağrı sakroiliak eklem tutulumu açısından uyarıcı olmakla birlikte ağrı başlangıçta tek taraflı da olabilir. Hastalar 30 dakikadan uzun süren sabah katılığı tarif etmektedirler. İnflamatuvar bel ağrısının bir diğer özelliği de steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt vermesidir. AS seyrinde sıklıkla sırt ve bel ağrısı görülse de tüm omurgada tutulum saptanabilmektedir. Bu nedenle boyun ağrısı da başlangıç semptomlarından olabilmektedir. Tedavi edilmeyen ilerleyici hastalık sonucu sakroiliak eklemlerde ankiloz ve omurgada sindesmofitlerin gelişmesiyle deformiteler karşımıza çıkabilmektedir.

Aksiyal tutulum dışında periferik eklem tutulumu da görülebilmektedir. Periferik artrit, daha çok alt ekstremitte büyük eklemlerinde asimetrik oligoartrit şeklinde karşımıza çıkmaktadır (Resim 1A). Monoartrit de görülebilir. Kalça tutulumu, hastaların yaklaşık dörtte birinde görülebilir ve

kötü prognozlu olup deformitelere yol açabilmektedir. Erken başlangıçlı hastalık, aksiyal tutulum ve entezit varlığı kalça tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte AS hastalarında dirsek, omuz ve sternoklavikular eklem artrit de görülebilmektedir.



Resim 1. A) Sol dizde artrit, B) Sağ Aşıl tendon insersiyosunda entezit, C) Sağ ayak baş parmakta daktilit

Entezit tendon ve ligamanların kemiğe yapışma yerinde oluşan inflamasyon sonucu görülmektedir (Resim 1B). Sıklıkla Aşıl tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeri, kostokondral bileşke, manibrosteral bileşkede, spinöz süreçler gibi entezis alanlarında ağrı ve muayenede hassasiyet ile farkedilebilir. Daktilit, sosis parmak görünümüne yol açan parmaklarda diffüz şişliğin yol açtığı nadir bir tutulumdur (Resim 1C).

İnflamatuvar barsak hastalığı, üveit ve psöriazis AS hastalığının en önemli eklem dışı tutulumlarıdır. Hastaların yaklaşık üçte birinde görülen, genellikle tek taraflı olan akut anterior üveit AS'nin en sık eklem dışı tutulumudur. Üveit varlığında fotofobi, bulanık görme, kızamık ve ağrılı göz saptanır. HLA-B27 pozitif olan hastalarda ve hastalık süresi uzun olduğunda akut anterior üveit gelişme sıklığı daha fazladır. Anterior üveit iyi tedavi edilmez ise sineşi, glokom, hipopiyon oluşumu gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. AS'li hastaların yaklaşık %5-10'unda inflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) eşlik edebilmektedir. Ancak AS hastalarının %60'ında asemptomatik olsa da histolojik olarak ileit ve/veya kolit mevcuttur. İnflamatuvar barsak hastalığı tanısı olan hastalarda ise %3 oranında AS gelişebilmektedir. Hastaların %10-25 kadarında psöriazis eşlik edebilmektedir. AS, psöriazis eşlik eden hastalarda eşlik etmeyenlere göre daha ağır seyretmektedir. Ayrıca psöriazis eşlik edenlerde periferik artrit görülme sıklığı artmaktadır. AS tedavisinde kullanılan anti-TNF α ajanlar ile paradoksik psöriazis gelişme ihtimali de akılda tutulmalıdır. AS seyrinde görülebilen eklem dışı bulgular Tablo 1'te özetlenmiştir.

Tablo 1. Ankilozan Spondilit hastalarında görülen eklem dışı tutulumlar

Klinik bulgular	
Konstitusyonel semptomlar	Yorgunluk, halsizlik Kilo kaybı Ateş
Gastrointestinal	Crohn Hastalığı

	Ülseratif Kolit
Göz	Akut anterior üveit
Deri	Psöriazis
Kardiyovasküler	İskemik kalp hastalığı Aort yetmezliği İleti bozuklukları
Pulmoner	Apikal fibrozis Bronşiektazi Amfizem
Böbrek	IgA nefropatisi Sekonder amiloidoz SOAİİ ilişkili nefropati
Metabolik	Osteoporoz
SOAİİ: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç	

LABORATUVAR BULGULARI

AS için spesifik bir laboratuvar testi olmamakla birlikte eritrosit sedimentasyon hızında ve C-reaktif protein düzeylerinde artış görülebilir. Ancak bu değerlerin normal olması tanıyı dışlamamaktadır. İlerlemiş hastalıkta ve yüksek hastalık aktivitesi olması durumunda normokrom normositer anemi görülebilir.

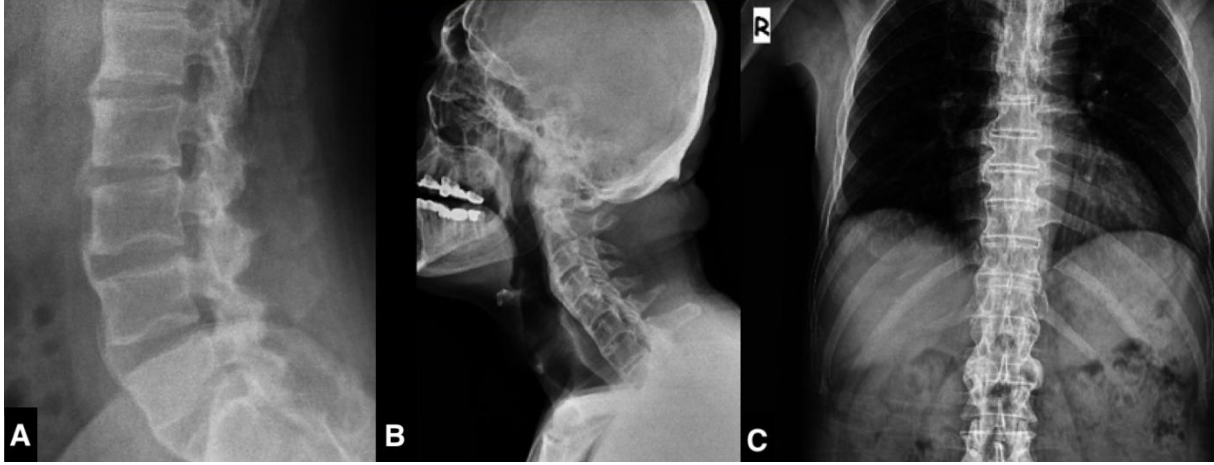
GÖRÜNTÜLEME

AS şüphesi olan hastada omurga ve aksiyal eklemleri görüntülemek gerekmektedir. Sakroiliak eklemleri ve omurgayı değerlendirmek için öncelikle konvansiyonel grafilerden yararlanılmaktadır. Sakroiliak eklem grafisinde sakroiliit varlığı değerlendirilir ve sakroiliit her bir sakroiliak eklem için 0-4 arasında derecelendirilir (Resim 2). Evre 0 normal, evre 1 şüpheli değişiklikler (Fokal skleroz, eklem kemik yüzeyi netliğinde azalma), evre 2 yaygın skleroz, minimal erozyon, evre 3 ciddi erozyon, eklem aralığında yalancı genişleme, ankiloz başlangıcı ve evre 4 tam ankilozdur.



Resim 2. A) Bilateral evre 2 sakroiliit **B)** Bilateral evre 3 sakroiliit **C)** Sağda evre 3, solda evre 4 sakroiliit

Ön-arka ve lateral vertebra grafilerinde erken dönemlerde vertebralarda kareleşme ve vertebra köşelerinde parlaklık (Romanus lezyonu) görülür iken geç hastalık dönemlerinde ise faset eklem füzyonu, sindesmofit ve bambu kamışı gelişimi görülebilmektedir (Resim 3).



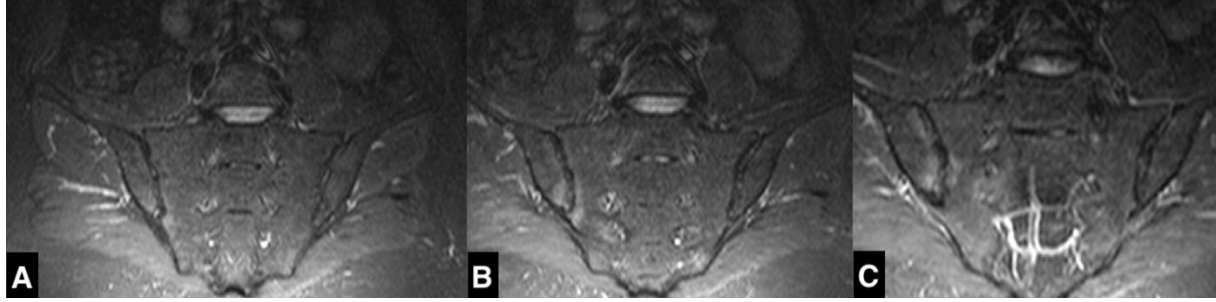
Resim 3. A) Lateral lomber grafide parlak köşe ve sindesmofit görünümü, B) Lateral servikal grafide sindesmofitler, C) Torakal vertebralarda bambu kamışı görünümü

Entezis bölgelerinde skleroz, erozyon ve saçaklanma şeklinde görülen yeni kemik oluşumu karşımıza çıkabilmektedir (Resim 4).



Resim 4. Aşil insersiyosunda yeni kemik oluşumu (entesofit), skleroz ve erozyon. Planter fasya insersiyosunda yeni kemik oluşumu (Epin kalkanei)

Yüksek hastalık şüphesi olan bireylerde konvansiyonel grafiler normal ise manyetik rezonans görüntüleme omurga ve aksiyal eklemler için erken dönemde ek bilgi sağlayabilir. Manyetik rezonans görüntülemede aktif inflamasyon ve yağlı değişiklikler saptanabilir. Aktif sakroiliit varlığında T2 ağırlıklı yağ baskılı ve Short tau inversion recovery (STIR) sekansları ile elde edilen görüntülerde kemik iliği ödemi hiperintens görünmektedir (Resim 5).



Resim 5. Manyetik rezonans görüntülemelerde T2 yağ baskılı sekanslarda sağ sakroiliak eklem inferior iliak ve sakral kanatta hiperintens görünen kemik iliği ödemi

TANI

AS tanısı için spesifik bir test olmamakla birlikte tanı için detaylı bir öykü alınması ve fizik muayenenin laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi gerekmektedir. AS için en sık kullanılan sınıflama kriteri Modifiye New York kriterleridir (Tablo 2).

Tablo 2. Modifiye New York Tanı Kriterleri (1984)

Klinik kriterler	Radyolojik kriterler
En az 3 aydır devam eden, egzersiz ile azalan, istirahat ile azalmayan bel ağrısı	Bilateral en az evre 2, tek taraflı en az evre 3 sakroiliit saptanması
Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerdeki hareketlerinde kısıtlılık	
Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cinsiyete göre azalma	
Radyolojik kriter ile birlikte klinik kriterlerden en az birinin varlığında hasta ankilozan spondilit olarak sınıflandırılır.	

Bu kriterler tanı için de kullanılmaktadır. Ancak radyografide sakroiliit henüz ortaya çıkmamış olan erken dönemdeki hastalar için 2009 yılında Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti (Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) yeni sınıflandırma kriterleri yayınlamıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti Aksiyel Spondiloartritler için Sınıflandırma Kriterleri (Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS)

Başlangıç yaşı <45 olan ve ≥ 3 ay süre ile devam eden bel ağrısı olan hastalarda		
Görüntülemelerde sakroiliit* ile birlikte ≥ 1 spondiloartrit** bulgusu	veya	HLA-B27 pozitifliği ile birlikte ≥ 2 spondiloartrit** bulgusu
*Modifiye New York kriterlerine göre sakroiliit veya manyetik rezonans görüntülemelerde aktif sakroiliit varlığı **İnflamatuvar bel ağrısı, artrit, entezit, daktilit, üveit, psöriazis, Crohn/ülseratif kolit, HLA-B27 pozitifliği, C-reaktif protein yüksekliği, ailede spondiloartrit varlığı, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlara iyi yanıt olması		

Hastalık aktivitesini değerlendirirken ağrı, fonksiyon, omurga hareketleri, periferik eklem bulguları, eklem dışı tutulumu ait semptomlar ve akut faz değerleri gözden geçirilmelidir.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için bazı indekslerden yararlanılmaktadır. Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (**Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index-BASDAI**) hastaların halsizlik, omurga, periferik eklem ve entezis ağrısı, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresini sorgulayan altı sorudan oluşan bir ölçektir. BASDAI ≥ 4 olması aktif hastalık lehinedir.

Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (Ankylosing spondylitis disease activity score - ASDAS), hastanın global hastalık değerlendirmesi (0-10), sırt ağrısı, periferik eklemlerdeki ağrı ve şişlik, sabah tutukluğu ile laboratuvar değerlerinden ESH veya CRP ile hesaplanır. ASDAS değeri $\geq 2,1$ ise aktif hastalık olarak değerlendirilir. BASDAI ve ASDAS tedavi yanıtını değerlendirmede de kullanılmaktadır.

Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (**Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index-BASFI**), toplam on sorudan oluşan hastanın günlük yaşam aktivitelerindeki fonksiyonel kısıtlılığını değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir.

AYIRICI TANI

Mekanik bel ağrısı, diffüz idiopatik iskelet hiperosteozi, lomber spinal stenoz, fibromyalji, sakroiliak eklemi tutan enfeksiyonlar, osteitis kondensans ilii ve diğer inflamatuvar artritlerdir.

TEDAVİ

AS tedavisinde hedefler; ağrıyı ve hastalık aktivitesini azaltmak, aksiyal fonksiyonları korumak, hastaların yaşam kalitesini arttırmak ve morbiditeleri engellemektir. ASAS / European League against Rheumatism (EULAR) aksiyal spondiloartrit hastaları için tedavi önerileri yayınlamaktadır. Bu tedavi önerileri ışığında, ülkemizin mevcut sağlık sistemi de göz önünde bulundurularak AS tedavisi planlanmaktadır. İlk basamakta kullanılacak ajanlar steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlardır (SOAİİ). Hastalar 2-4 hafta süre ile tam dozda SOAİİ kullanımı sonrası yanıt açısından değerlendirilmelidirler. Yanıt alınamayan hastaların SOAİİ tedavileri diğer bir SOAİİ ile değiştirilir. AS hastalarının SOAİİ ile tedaviye yanıtı %70-80 oranındadır. Tam doz ve uygun süre SOAİİ kullanımına yanıt alınamayan hastalar biyolojik tedavi adayı olarak kabul edilmelidirler. Ancak SOAİİ kullanımının yol açabileceği yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal yan etki gelişme riski yüksek olan hastalara dikkat edilmelidir. AS hastalarında periferik eklem tutulumu, entezit ve diğer eklem dışı semptomların varlığında kısa süreli sistemik veya lokal glukokortikoidler kullanılabilir. Aksiyal semptomlar için uzun süreli sistemik steroid kullanımı önerilmemektedir. Konvansiyonel hastalık modifiye edici anti romatizmal ilaçların (DMARD) aksiyal semptomlar üzerine belirgin etkisi gösterilememiştir ve aksiyal semptomlar için kullanılması önerilmemektedir. Periferik eklem tutulumu varlığında sülfasalazin ve metotreksat kullanılabilir. SOAİİ kullanımına yanıt alınamayan veya kontrendikasyonu olan hastalar biyolojik DMARD (bDMARD) ve sonraki basamakta hedefe yönelik sentetik DMARD (tsDMARD) tedavisi için aday olarak kabul edilmektedirler. Biri indometazin olmak üzere en az üç farklı SOAİİ tam doz ve uygun sürede kullanılmasına rağmen devam eden yüksek hastalık aktivitesi, akut faz değerlerinde yükseklik veya manyetik rezonans görüntülemeye aktif sakroiliit/spondilit varlığında bDMARD başlanabilmektedir. AS tedavisinde kullanılan biyolojik DMARD'lar, TNF- α ve IL-17 inhibe edici ajanlardır. bDMARD tedavisine yanıtı olmayan veya kontrendikasyon nedeniyle kullanılamayan durumlarda Janus kinaz inhibitörleri (JAKi) de tedavide kullanılabilir. ASAS/EULAR 2022 önerilerine göre rekürren üveit öyküsü ve aktif inflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda Anti-TNF- α ilaçlar, psöriazisi olan hastalarda IL-17 inhibitörleri ön planda düşünülebilir. En az 12 haftalık değerlendirme sonucu yanıtızsızlık durumunda bDMARD'lar arasında değişim yapılabilir.

veya tsDMARD tedavisine geçilebilir. Bir anti-TNF- α ajana primer veya sekonder etkisizlik durumunda başka bir anti-TNF- α ajan veya IL-17 inhibitörü veya JAKi tedaviye başlanabilir. Anti-TNF- α ilaçlar (infliksimab, etanercept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab) farklı yapı ve etki mekanizmasında olsalar da tedavide birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. İlaç seçimi hekim ve hasta tercihi, hastanın eklem dışı bulguları, ilacın uygulama sıklığı ve şeklindeki değişikliklere göre yapılmaktadır. Biyolojik DMARD başlamadan önce hastalar aktif ve kronik enfeksiyon ile latent tüberküloz enfeksiyonu açısından değerlendirilmeli, yaşa uygun malignite taraması yapılmalıdır. Anti-TNF- α kullanımının kontrendike olduğu durumlar aktif enfeksiyon, remisyonda olmayan malignite, demyelinizan hastalıklar ve dekompanse konjestif kalp yetmezliğidir. IL-17 inhibitörü ajanlara inflamatuvar barsak hastalıklarını alevlendirebilmeleri açısından dikkat edilmelidir. JAKi başlanmadan önce hastalar kardiyovasküler ve tromboembolik olay risk ve malignite öyküsü açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Biyolojik DMARD tedavisi alan hastalarda enjeksiyon yeri reaksiyonu, infüzyon reaksiyonu, enfeksiyon gelişimi açısından dikkat edilmelidir.

Hastaya hastalığı ve kullanması gereken ilaçlar ile ilgili bilgi verilmeli, hasta egzersiz ve postür korumaya yönelik önlemler için teşvik edilmelidir. Gerekli hastalara fizik tedavi ve kardiyopulmoner rehabilitasyon uygulamaları önerilmelidir. Sigara kullanan hastalar sigarayı bırakmaları için teşvik edilmelidir.

PROGNOZ

İlerlemiş hastalık varlığında vertebral tutulumla bağlı vertebra kırıkları, atlanto-aksiyal sublüksasyon ve nörolojik defisitler açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Linda E.Dean, Gareth T. Jones, Alan G. MacDonald, et al. Global prevalence of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*, 2014;53:650-657.
2. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, et al. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis* 2019; 78:1167.
3. Menegatti S, Guillemot V, Latis E, et al. Immune response profiling of patients with spondyloarthritis reveals signalling networks mediating TNF-blocker function in vivo. *Ann Rheum Dis*. 2021 Apr;80(4):475-486.
4. Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000397.
5. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000396.
6. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;76:978-991.
7. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan;82(1):19-34.
8. Wenker KJ, Quint JM. Ankylosing Spondylitis. [Updated 2022 Apr 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470173/>.

PSÖRİATİK ARTRİT

Uzm. Dr. Muhammed CANBAŞ

GİRİŞ

Psöriatik artrit (PsA) psöriazis ile ilişkili, periferik eklem ve aksiyel omurgayı tutabilen; entezit, daktilit, cilt ve tırnak bulgularına neden olabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik destrüktif bir artropati olması ve dizabiliteye neden olabilmesi nedeniyle tanı ve tedavide gecikilmemesi ve multidisipliner yaklaşımla tedavi edilmesi önemlidir.

EPİDEMİYOLOJİ

PsA'nın gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte %0,04-1,4 arasında olduğu kabul edilmektedir. Hastalık beyaz ırkta daha sık görülmekte; özellikle Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde bu sıklık daha da artmaktadır. PsA her yaşta gelişebilmekle birlikte 30-50 yaş aralığında daha sıktır. PsA'da erkek/kadın etkilenim oranı yaklaşık eşittir.

PATOGENEZ

PsA'nın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Stres, fiziksel travma, obezite ve enfeksiyonlar PsA için genetik olmayan risk faktörleridir. PsA gelişiminde HLA Sınıf I genleri genetik riskin en önemli kısmını oluşturur. HLA-B allelleri içerisinde HLA-B27, HLA-B*08:01, HLA-B*38:01 ve HLA-B*39:01 PsA ile ilişkili bulunmuştur.

TANI

PsA'nın tanısı klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden yararlanılarak konulur. Tanıda hem deride hem de eklemlerde karakteristik belirti ve bulguların varlığı ve romatoid artrit gibi diğer inflamatuvar artritlerle ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Psöriazisin inflamatuvar artrit semptomlarından önce veya bir arada bulunup bulunmadığını teşhis etmek tanı açısından kolaylık sağlayabilir. Bu nedenle dikkatli anamnez alınması, özellikle aile öyküsünün sorgulanması ve dikkatli fizik muayene yapılması gereklidir.

KLİNİK BULGULAR

PsA, artiküler ve ekstraartiküler özellikleri ile sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Artritin başlangıcı genellikle sinsidir ancak akut olarak da başlayabilmektedir. Moll-Wright PsA hastalarını 5 klinik tipte tanımlamıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Psöriatik Artrit Moll-Wright klinik tipleri

1.	Distal interfalangeal eklem tutulumlu
2.	Asimetrik oligoartiküler eklem tutulumlu
3.	Seronegatif romatoid artritinden ayırt edilemeyen simetrik poliartiküler tutulumlu
4.	Spondilitin baskın olduğu
5.	Artritis mutilans

PsA'da eklem tutulumu, izole monoartritten geniş eroziv artrite kadar oldukça geniş bir perspektif gösterir. Değişen sıklıklarla periferik ve aksiyel tutulum yapılabilir.

Distal interfalangeal eklem (DİF) tutulumlu PsA: PsA'da DİF eklemlerin tutulumu, ayırt edici özelliği olarak düşünülür. Psöriazis dışı inflamatuvar artritlerden daha sıklıkla DİF eklem

tutulumu yapar. Bazı çalışmalarda, PsA'lı hastaların %54 kadarında DİF eklem tutulumu olduğu belirtilmiştir.

Asimetrik oligoartiküler eklem tutulumlu PsA: PsA için en karakteristik ve başlangıç şekli olarak en sık görülen formudur. Diz gibi büyük eklemlerin yanı sıra DİF, proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemleri asimetrik olarak tutar.

Simetrik poliartiküler eklem tutulumlu PsA: PsA'nın en yaygın görülen tipidir ancak başlangıç şekli olarak görülme sıklığı düşüktür.

Spondilitin baskın olduğu PsA: Spondilitin baskın olduğu form erkek ve yaşlı hastalarda daha sık görülür ve hastalığın geç evrelerinde görülür. Aksiyel tutulum sıklıkla servikal bölgededir. PsA'da omurga tutulumunda radyografide büyük, atlamalı ve asimetrik sindesmofitler görülür (Resim 1). AS'ye göre spinal tutulum daha hafif seyretmektedir.



Resim 1: Büyük atlamalı, asimetrik sindesmofitler

Arthritis mutilans: El parmaklarında daha sık görülmekle birlikte ayak parmaklarında da görülebilir. Falanks ve metakarpalarda osteoliz gelişir. Kadınlarda ve hastalığın ileri evrelerinde daha sık gözlenmektedir. Parmaklardaki kısalmayla birlikte teleskop parmak gelişmektedir (Resim 2). Radyolojik olarak hastalarda “hokka-kalem görünümü (pencil in cup)” izlenir ve eroziv, destrüktif artritin son dönemi olarak tanımlanır (Resim 3).



Resim 2: Elde teleskop parmak görünümü

Resim 3: Pencil-in cup deformitesi

Psöriatik Artritin Diğer Kas İskelet Sistemi Bulguları

Daktilit: Daktilit veya sosis parmak, SpA'ların bir bulgusudur. El veya ayakta tek parmağın difüz şişliği şeklinde ortaya çıkmaktadır (Resim 4).



Resim 4: Ayak 2.parmakta daktilit

Entezit: Tendonların, kapsülün ve ligamanların kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyon entezit olarak tanımlanır. SpA'ların ayırt edici bir klinik özelliğidir. PsA'da entezit en çok aşıl tendonu ve plantar fasya insersiyosunda görülmektedir.

Periferik ödem: Periferik ödem özellikle ekstremitelerin distalinde ve asimetrik olarak gözlemlenir ve daha çok alt ekstremitede görülür, ancak hastalarda tek taraflı üst ekstremitede ödemi de gelişebilir.

Psöriatik onikopakidermoperiostit: Onikopakidermoperiostit bulgusu nadirdir ve vaka bildirimleri şeklindedir.

SAPHO sendromu: Sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis ve osteitin birlikte görüldüğü nadir bir sendromdur.

Cilt değişiklikleri

Psöriatik lezyonlar hafif formdan yaygın forma kadar değişmektedir. Ancak genellikle PsA'lı çoğu hastada sadece hafif-orta şiddette deri hastalığı vardır (Resim 5). PsA hastalarında görülen yaygın ve şiddetli cilt hastalığının yalnızca komplike olmayan psöriazisi olanlara göre PsA gelişme riskini daha fazla artırabileceği yönünde bir görüş vardır.



Resim 5: Psöriazis cilt lezyonu

Tırnak değişiklikleri

Deri hastalığının aksine, PsA ile tırnak ve eklem tutulumu arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Tırnak değişikliği olarak onikoliz, tırnakta çukurlaşma (pitting), çizgilenme ve hiperkeratoz görülebilmektedir. Tırnak değişikliği olanlarda DİF eklem tutulumu, DİF eklem tutulumu olanlarda ise tırnak değişikliği fazla oranda görülmektedir.

Diğer Eklem Dışı Bulgular

Oküler inflamasyon meydana gelebilir ve en sık olarak konjunktivit olarak ortaya çıkar. Akut ön üveit tüm SpA'larda olduğu gibi PsA'da da görülen önemli bir göz tutulumudur. Ağız ülseri, üretrit ve aort kapak hastalığı gibi ek yaygın olmayan komplikasyonlar bildirilmiştir.

LABORATUVAR BULGULARI

PsA'ya spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastalığın aktif dönemlerinde akut faz belirteçlerinde artış görülebilir. Genel olarak kronik hastalık anemisi, hipoalbuminemi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen düzeyleri hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Anti siklik sitrüllemiş peptid (Anti-CCP) pozitifliği ise PsA'lı hastalarda %6-10 civarındadır. Bu pozitiflik daha çok poliartriküler tipte ve kadınlarda görülür. Ayrıca anti-nükleer antikor (ANA) pozitiflik oranı ise %10-14 arasında bulunmaktadır.

RADYOLOJİK BULGULAR

PsA'nın farklı klinik formlarında birçok radyolojik bulgu görülebilir. Özellikle metatarsal bölge başta olmak üzere eklemeye yakın bölgelerde periostal reaksiyonlar görülebilir. Eklem bölgesinde erozyon ve bunun yakınlarındaki kemik dokuda osteopenik görünüm tespit edilebilir. İleri evre hastalık durumunda eklemlerde ankiloz görülebilir. Aktif artritis ve daktiliti olanlarda bilateral, asimetrik, fuziform yumuşak doku şişlikleri olabilir. Artritis mutilans kliniği olanlarda hokkaleme deformitesi radyolojik olarak tespit edilebilir. Entezit sonucu gelişen proliferatif yeni kemik oluşumları konvansiyonel radyografiler ile özellikle Aşil tendonu ve plantar fasya insersiyolarında tespit edilebilir (Resim 7). Genel olarak, PsA'daki spinal tutulum, sıklıkla servikal omurganın tutulumu ile daha lokal ve asimetrik olma eğilimindedir. Sakroiliit bu hastalarda asimetrik veya simetrik olabilir. Büyük, nonmarjinal, unilateral, asimetrik sindesmofitler görülür. Bu tutulum şekliyle de AS'den ayrılır.



Resim 6: Bilateral kalkaneusta entezit

Resim 7: Her iki sakroiliak eklemlerde sakroiliit skleroz ve erozyonla birlikte

AYIRICI TANI

Hastaların çoğu bir tipten diğerine geçiş yapabilmektedir. En sık görülen patern asimetrik oligoartiküler olarak başlayıp simetrik poliartriküler olarak seyreden paternidir. Bu paternin en sık karıştığı hastalık ise RA'dır. RA da kadın cinsiyet baskınken PsA' da kadın erkek eşittir. Poliartriküler tutulum her iki hastalıkta da olur ancak RA'da simetrik tutulum, PsA' da ise asimetrik tutulum görülür. PsA'lı hastalarda entezit olması, tutulan eklemler üzerinde eritem olması ve spinal tutulumun daha baskın olması ayırimda önemlidir. PsA'nın özellikle DİF eklem tutulumunun olduğu durumda osteoartrit ile ayırımı zordur. Heberden ve Bouchard nodülü ile birinci karpometakarpal eklem tutulumu daha çok osteoartritte görülmektedir. PsA'yı

düşündüren bulgular DİF eklem tutulumu, sosis parmak, asimetrik eklem tutulumu, aksiyel tutulum ve tırnak değişikliklerinin olmasıdır.

TEDAVİ

İdeal tedavi planı hem eklem tutulumlarını hem de cildi hedef almalıdır. Daktilit ve entezit de dâhil olmak üzere periferik ve aksiyel bulgular üzerine etkin olmalıdır. Tedavide amaç hastanın semptomlarını kontrol altına almak, uzun dönemde de eklem hasarını, radyolojik progresyonu ve fonksiyonel kaybı önlemektir. Bu nedenle tedavi planı yapılırken multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir.

PsA'nın başlangıç medikal tedavisinde öncelikle steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (SOAİİ), glukokortikoidler ve konvansiyonel sentetik hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar [conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD)] tercih edilmektedir. Yapısal hasarı, semptom ve bulguları azaltmak, yaşam kalitesini artırmak için PsA'nın patogenezi daha iyi anlaşıldıkça csDMARD'ların yanında biyolojik orjinli DMARD'ların (boDMARD) kullanımı yaygınlaşmaktadır.

Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar

SOAİİ'ler, PsA tedavisinde eklem bulguları için ilk sırada kullanılan ilaçlardır. SOAİİ'lerin eklem semptomları üzerine etkili olduğu ortaya konulmuş, ancak cilt lezyonları üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir. SOAİİ'lerin cilt bulgularını kötüleştirdiğine dair endişe bildirilmiş olsa da bu konuda yeterli kanıt yoktur. SOAİİ'lerin potansiyel toksisitelerinden dolayı en düşük dozda ve kısa süreli kullanılması gerekir. Selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin selektif olmayan SOAİİ'ler kadar PsA'da etkili olduğunu gösteren veriler mevcuttur.

Glukokortikoidler

İntra-artiküler glukokortikoid enjeksiyonları dirençli ve aktif inflamasyonlu oligoartiküler tutulumda; sistemik formları ise poliartiküler tutumlu hastalarda tercih edilebilir. İntra-artiküler enjeksiyon dışında daktilit ve entezit gibi durumlarda da lokal glukokortikoid enjeksiyonu uygulanabilir.

Konvansiyonel Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (csDMARD)

PsA'da yaygın olarak kullanılan csDMARD'lar; metotreksat, sulfasalazin, siklosporin, leflunomid.

Hedefe Yönelik Sentetik Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (tsDMARD)

Janus kinaz inhibitörleri (JAK inhibitörleri) hedefe yönelik sentetik DMARD'lar (tsDMARD) arasında yer alır. JAK1 ve JAK3'ün oral bir inhibitörü olan tofasitinib ve JAK1 ve JAK2 inhibitörü olan upadasitinib PsA'nın tedavisinde FDA onayı almıştır

Biyolojik Orijinli Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (boDMARD)

PsA tedavisinde kullanılan boDMARD ilaçlar, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) inhibitörleri, IL-17 inhibitörleri ve IL-12/23 inhibitörleridir.

TNF- α inhibitörleri: Etanercept, İnfliksımab, Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab pegol

IL-12/23 inhibitörü: Ustekinumab

IL-17A inhibitörleri: Sekukinumab, İksekizumab

IL17A/F inhibitörü: Bimekizumab

IL23-p19 inhibitörü: Guselkumab, Risankizumab

CTLA4-Ig füzyon proteini: Abatasept

Fosfodiesteraz inhibitörü

PDE-4 inhibitörü: Apremilast

Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri

Egzersiz bu hastalara önerilebilir; ancak kas/tendon hasarı ve multiple semptomatik eklemi olanlarda ağrıyı kötüleştirebileceği için hastanın durumuna göre koşullu önerilir. Özellikle yüzme, yoga, tai chi gibi düşük etkili egzersizler önerilmektedir. Bu hastalara ayrıca fizik tedavi yöntemleri, masaj, akupunktur, iş terapisi, kilo verme sigarayı bırakma diğer önerilebilecek non-farmakolojik yöntemlerdir.

KAYNAKLAR

1. Bruce IN. B, Ho Pauline Y.P. Psoriatic arthritis: Clinical features of psoriatic arthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2019. p.1089-1097.
2. Elaine Husni M. Classification and epidemiology of psoriatic arthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2019. p.1084-88.
3. Nas K. Psöriatik artrit. Bodur H, Ataman Ş (Editörler). In:TRASD Romatoloji e-kitap. 2020 Feb;72: 1-30.
4. Richlin T.C, McGonagle D. Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. Clinical features of psoriatic arthritis. In: Hochberg MC, Gravallese EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Limited; 2019. p.1098-1108.
5. Şahin N, Nas K. Psöriatik artrit tanı ve klinik takip. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2014;7(3):44-50
6. Şanal Top C, Duruöz MT. Psöriatik artrit tedavisi. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2014;7(3):51-8
7. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54(8):2665-73.

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

Uzm. Dr. Fahrettin BIÇAKCI

GİRİŞ

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), ateş ve poliserozal inflamasyon atakları ve spontan rezolüsyonlarla seyreden hereditör, otoinflamatuvar bir hastalıktır. Literatürde ilk kez 1908'de Janeway ve Mosenthal, tekrarlayan ateş ve peritonit atakları olan 16 yaşında bir vaka bildirirse de hastalığın dünya genelinde kabul gören adı ilk olarak 1955 yılında Heller tarafından ortaya atılmıştır. Akdeniz toplumlarında sık görülmesinden ötürü AAA olarak adlandırılmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

AAA; Türk, Ermeni, Yahudi ve Arap toplumlarında çok daha sık görülür. Türkiye'de bölgesel farklılıklar olsa da genel prevalansı 1/1000'dir. Tokat ve Sivas en sık etkilenen yerler olup yaklaşık 8 kat daha sık görülmektedir. Kuzey batı Anadolu'da ise prevalans 6/10000'dir. Hastalık her iki cinsiyeti hemen hemen eşit oranda (E/K:1,2/1) etkiler.

PATOGENEZ

AAA, otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır. 16. kromozomun kısa kolunda bulunan MEFV geninde patojenik mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. En sık görülen mutasyonlar M694V, M694I, M680I, V726A ve E148Q olup vakaların yaklaşık %75'ini kapsar. M694V ise en sık görülen mutasyondur. Hastaların %10-20 kadarında ise MEFV gen mutasyonu saptanamaz. Bu durumun tam tersi de doğrudur. Yani her MEFV gen mutasyonu taşıyan birey AAA hastası olmaz. Bu nedenle MEFV geninin klinik ekspresyonunu etkileyebilen SAA gibi farklı genlerin de patogeneizde yer alabileceği öne sürülmüştür. MEFV geni doğal bağışıklıkta düzenleyici rol alan pirin (malenostin) adında bir proteini kodlar. Pirin; nötrofiller, dentritik hücreler ve fibroblastlarda eksprese edilmekte olup normalde inflamasyonu baskılar. Pirin disfonksiyonu kontrolsüz inflamasyon atakları ile sonuçlanır.

KLİNİK

AAA kliniği tipik olarak akut başlayan ve genellikle 24-72 saat içinde spontan sonlanan, ateşle beraber periton, plevra, perikard ve sinovyum gibi seröz zarların rekürren inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Atak sıklığı aynı kişide bile değişken olmakla beraber haftada bir ile bazen birkaç ay, hatta yıl arasında değişkenlik gösterir. Semptomlar çoğu kez ani gelişir ve hızla pik yapar. Bazı hastalarda ise atak öncesinde huzursuzluk, iştah-tat değişiklikleri gibi prodromal belirtiler gözlenebilir. Enfeksiyonlar, egzersiz, soğuk, cerrahi girişimler, menstruasyon, sisplatin gibi bazı ilaçlar, emosyonel ve fiziksel stres atakları tetikleyebilir.

Ataklar vakaların %90'ında 20 yaş öncesinde başlar. Erken başlangıç daha ağır klinik fenotip ile ilişkilidir. Nadir de olsa 40 yaşın üzerinde de atak başlangıcı görülebilir. Geç başlayan hastalık çoğunlukla erkek cinsiyeti hedef alır ve ataklar daha hafif seyreder. Yaşla beraber atakların sıklığı, şiddeti ve süresinde azalma gözlenir.

Ateş: AAA hastalarında ateşin ataklara eşlik etmemesi nadirdir. Tipik olarak hızla pik yaptıktan sonra 1-3 gün süren platonun ardından hızla normale gelir. Çoğunlukla 38-40 °C arasındadır. Bazı hastalarda ise 37,5-38 °C arasında subfebril de olabilir. Özellikle yürümeye yeni başlayan çocuklarda ateş, AAA'nin ilk ve tek semptomu olabilir. Öte yandan tedavi altındaki hastalarda ataklara ateş eşlik etmeyebilir.

Karın ağrısı: Peritonit sonucu gelişen karın ağrısı, AAA hastalarının %95'ini etkilemekte olup en sık görülen atak tipidir. Genellikle prodrom olmadan ani başlayan karın ağrısı, lokalize olabileceği gibi tüm kadranda yaygın da olabilir. Ağrı şiddeti genellikle 12-24 saat sonra azalmaya başlar ve ortalama 3 gün içinde tamamen geçer. Ağrıya bulantı ve kusma eşlik eder. Atak sırasında çoğunlukla konstipasyon gelişirken %30 hastada ise atak sonrasında diyare gözlenir.

Klinik; hafif bir rahatsızlık, şişkinlik hissinden rijidite, defans ve rebound gibi tahta karın bulgularıyla beraber şiddetli peritonite varabilen geniş bir yelpazede görülebilir. Atak sırasında laparotomi veya laparoskopik örnekleme yapıldığında, nötrofillerden zengin az miktarda steril eksudatif vasıfta asit sıvısı saptanır. Direkt grafide hava sıvı seviyeleri görülebilir. Bu durum geçici bir subileus tablosudur ancak tanıda gecikmenin yanında yanlışlıkla cerrahi müdahalelere de yol açabilmektedir. Yaklaşık %30 hasta gereksiz abdominal cerrahi geçirir. Öte yandan hastalar her abdominal atak sırasında acil cerrahi patolojiler açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Yanlış tanı riskine karşın elektif apendektomi önerisi ise halen tartışmalıdır. Zira elektif apendektomi, akut cerrahi batin ihtimalini tamamen dışlamayacağı gibi postoperatif peritoneal adezyon ve fibrotik bant riskiyle beraberdir. Ayrıca cerrahi girişimler bazı hastalarda atak gelişiminde tetikleyici olabilir. Bazı cerrahlar bu tür hastaları müşahade altında tutmayı tercih eder. AAA peritonit atağı spontan düzelirken cerrahi patolojiler giderek kötüleşecektir.

Göğüs ağrısı: AAA hastalarında ataklar sırasında plevral ve/veya perikardiyal inflamasyona bağlı göğüs ağrısı gelişir. Ayrıca subdiyafragmatik peritonitten kaynaklanan yansıyan ağrı da göğüs ağrısına neden olabilir. Plevra, perikarda göre çok daha sık etkilenir. Genel olarak plörit sıklığı % 30-50, perikardit sıklığı ise % 0,5-1,4 arasındadır. Plörit genellikle unilateral olup aniden başlar ve ortalama 3 gün sürse de tamamen geçmesi 7 güne kadar uzayabilir. Öksürük ve derin nefes almakla artan batıcı tarzda tipik plöritik göğüs ağrısı görülür. Ağrı bazen omuz, sırt ve karın bölgesinde de hissedilebilir. Tutulan hemitoraksta solunum sesleri azalır, plevral frotman duyulabilir. Direkt grafide kostofrenik sinüste efüzyon ve bazen atalektazik alanlar izlenebilir. Steril eksuda vasfındaki efüzyon genellikle az miktarda olup atak sonrası 2 gün içinde rezolüsyon gözlenir. Rekürren ataklara sekonder plevral kalınlaşma veya yapışıklıklar nadirdir.

Perikardit atakları nadir olup retrosternal göğüs ağrısı ile karakterizedir. Ataklar 1-14 gün sürebilir. Elektrokardiyografide yaygın ST segment anormallikleri ve eko-kardiyografide perikard ekojenitesinde artış ve efüzyon saptanabilir. Kardiyak tamponad ve konstrüktif perikardit ise çok daha az görülür.

Eklem tutulumu: Hastaların % 50'sinde artralji ve/veya artrit şeklinde eklem tutulumu görülür. Minör travmalar ve fiziksel efor bile artiküler atakları tetikleyebilir. Bazı hastalarda uzun süre ilk ve tek bulgu olabilir. En sık monoartrit görülür. Ancak özellikle çocuklarda asimetrik oligoartritik ve simetrik poliartritik tutulum da saptanabilir. Migratuvar poliartrit nedeniyle çocuk hastalar yanlışlıkla akut romatizmal ateş tanısı alabilir. Bu hastalarda penisilin profilaksisi öyküsü uyarıcı olmalıdır. En sık sırasıyla diz, ayak bileği ve kalça eklemi etkilenir. Hastaların yarısında eklem üzerinde eritem saptanır. Kırmızı artrit olarak adlandırılan bu klinik, ayırıcı tanıda önemli bir ipucu sağlar.

Artiküler atak ilk 24 saat genellikle ateşle beraber olup ortalama 3-5 gün içinde geriler. Tamamen geçmesi 1-4 haftaya kadar uzayabilir. Eklem sıvısı, septik artritteki gibi yüksek nötrofil ağırlıklı lökosit içeren ($100.000/\text{mm}^3$ e kadar ulaşabilen) eksuda vasfındadır ancak sterildir. Artrit atakları çoğu kez sekel bırakmadan sonlansa da uzamış vakalarda %2-5 oranında kalıcı deformiteyle sonuçlanan kronik artrit gelişebilir.

Erizipel benzeri eritem: Çoğunlukla bacak ve ayak bileği veya ayak sırtında, sınırları keskin ve deriden kabarık olan bu lezyon AAA için oldukça karakteristiktir. Sıklığı %3-46 arasındadır.

Muayenede hassasiyet ve ısı artışı saptanır. Çocuklarda AAA'nin ilk bulgusu olabilir ve enfeksiyöz erizipel veya sellülitte karışabilir. Genellikle istirahat ile 24-48 saat içinde geçer.

DİĞER KLİNİK BULGULAR

Egzersiz miyaljisi: Yaklaşık %20 hastada uzun süre ayakta durma veya yürüme gibi aktiviteler sonrası özellikle uyluk ve baldır bölgesindeki kaslarda ağrı ortaya çıkar. Birkaç saatten 2-3 güne kadar sürebilen bu epizotlara genellikle ateş eşlik etmez. Kolşisin tedavisi etkisizdir, ancak dinlenme ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlarla geçer.

Akut skrotum: Daha çok prepubertal dönemdeki çocukların %2-8'inde görülen bu tutulum bazen hastalığın ilk bulgusu olabilir. Ani gelişen ve 12-24 saat içinde spontan düzelen unilateral skrotal ağrı ve şişlik, testiküler torsiyondan ayırt edilmelidir.

Uzamış febril miyalji: Nadiren bazı hastalarda 8 haftaya kadar uzayabilen ateşin eşlik ettiği kas ağrıları görülür. Genellikle alt ekstremitte kasları etkilenir. Ateşle birlikte ilgili kaslarda hassasiyet saptanır. Serum kreatinin kinaz (CK) düzeyi normaldir. Elektromiyografi (EMG) ise non-spesifiktir. Manyetik rezonans görüntülemeye miyofasiyal planlarda yamasal veya yaygın olarak hiperintensiteler saptanır. Kas biyopsisi vaskülit veya miyozit bulguları içermez. Bu tutulumun muhtemelen farklı bir serözit olduğu düşünülmektedir. Kolşisin tedavisi etkisizdir. Yüksek doz kortikosteroid ile çoğunlukla yanıt alınırken dirençli vakalarda IL-1 inhibitörleri gerekebilir.

KOMPLİKASYONLAR

Amiloidoz: AAA gibi kronik ve kontrolsüz ataklarla seyreden inflamatuvar hastalıklarda amiloid A fibrillerinin dokularda anormal depolanması sonucu AA tipi amiloidoz gelişir. Bazen amiloidoz AAA'nin ilk bulgusu olabilir. En sık böbrekler olmak üzere gastrointestinal sistem, karaciğer, dalak, tiroid, akciğerler, testis ve adrenal bezlerde de gelişebilir. Kesin tanı için doku biyopsisi gerekir. Renal, rektum, kemik iliği veya subkutan adipoz doku örneklemesi tercih edilebilir.

İnfertilite: İnfertilite, kadınlarda esasen pelvik adezyonlar sonucu gelişen tubal obstrüksiyona bağlı iken erkeklerde oligoazospermi, azalmış sperm penetrasyonu ve testiküler amiloidozla ilişkilidir.

İleus: Rekürren peritonit atakları sonucunda peritoneal yapışıklıklara bağlı mekanik ileus gelişebilir.

LABORATUVAR

Atak sırasında nötrofilik lökositozla beraber eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), fibrinojen, serum amiloid A (SAA) ve haptoglobulin düzeylerinde artış saptanır. Bunların hiçbirisi AAA'ne özgül olmayıp uygun kliniği olan hastalarda anlam kazanır. Ataklar dışında sebat eden akut faz yüksekliği ise subklinik inflamasyonu göstermekte olup bu açıdan en güvenilir bilgiyi CRP ve SAA verir.

AYIRICI TANI

AAA hastalarında özellikle ilk atakta olmak üzere klinik prezentasyona bağlı olarak çok çeşitli hastalıklar ayırıcı tanıya girmektedir (**Tablo 1**). Ancak AAA tanısı konulmuş olsa bile takiplerde her atak sırasında klinik şüphe doğrultusunda bu durumlar dikkatlice tekrar gözden geçirilmelidir.

Tablo 1. Ailevi Akdeniz ateşi ayırıcı tanısı

Periyodik ateş sendromları	Tümör nekroz faktör reseptörü ilişkili periyodik sendrom (TRAPS)
----------------------------	--

	Periyodik Ateş, Aftöz Stomatit, Farenjit ve Adenit Sendromu (PFAPA) Hiperimmünglobulin D sendromu (HIDS) Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar (CAPS)
Sistemik inflamatuvar artritler	Sistemik juvenil idyopatik artrit/Erişkin Still hastalığı Palindromik romatizma Romatoid artrit Sistemik lupus eritematozus
Sistemik vaskülitler	Poliarteritis nodoza Ig-A vasküliti (Henoch-Shöenlein purpurası) Behçet sendromu
Enfeksiyonlar	Borrelia Parvovirus B-19
Maligniteler	Lenfoma Lösemi Miyelodisplastik sendromlar
Diğer	Akut intermittan porfiri Hereditör anjiyoödem Apendisit Kolesistit Pankreatit İntestinal obstrüksiyon-perforasyon

TANI

Tanı, klinik öykü ve bulgular esas alınarak konulur. Klinisyen için en değerli tanısal ipucu, bulguların ataklar halinde olması ve spontan düzelmesidir. Uygun etnik köken ve aile öyküsü tanısal şüpheyi artırır. Genetik test ise sadece şüphelenilen vakalarda tanıyı desteklemek açısından katkı sağlar. Bazı vakalarda ise tedaviden tanıya gidilir. 6 aylık kolşisin tedavisi ile atak sıklık, süre veya şiddetinde azalma olması tanıyı doğrulayabilir. Tanıda en sık kullanılan Tel-Hashomer kriterleridir (Tablo 2). Buna göre 2 majör veya 1 majör ve 2 minör kriter varlığında kesin AAA tanısı, 1 majör ve 1 minör kriter varlığında ise olası AAA tanısı konulabilir.

Tablo 2. Tel Hashomer kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
Peritonit, plörit veya sinovitin eşlik ettiği rekürren febril epizotlar	Tekrarlayan ateş atakları
Predispozan bir hastalık olmaksızın AA tipi amiloidoz	Erizipel benzeri eritem
Sürekli kolşisin tedavisine iyi yanıt	1.derece akrabalarda AAA

TEDAVİ

Tedavide amaç, atakların kontrolünü sağlamak suretiyle hastaların yaşam kalitesini artırmanın yanında uzun vadede amiloidoz gelişimini önleyerek morbidite ve mortalite riskini azaltmaktır.

Kolşisin: Tedavinin altın standart ilacıdır. Düzenli kullanım ile hastaların % 60-75'inde ataklar tamamen kontrol altına alınırken % 20-30'unda atak sıklık, şiddet ve süresinde belirgin şekilde azalma gözlenir. Amiloidozun önlenmesi yanında gelişmişse bile amiloidoz kliniğinde iyileşme

de sağlanır. Kolşisin, miyalji ve artrit üzerine daha sınırlı etkiye sahip olup bu durumlarda steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar veya kortikosteroidler gerekebilir.

İnterlökkin-1 inhibitörleri: Anakinra, kanakinumab ve rilonasept olmak üzere günümüzde üç farklı ajan bulunmakta olup kolşisin dirençli veya intoleran vakalarda tercih edilir. Bu tedavilerin amiloidozu önleyebilme yeteneklerine ilişkin uzun dönem verileri halen sınırlı olduğundan önemli advers etki veya kontrendikasyon yoksa kolşisin tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Sonuç olarak AAA, dikkatli bir anamnez ve klinik değerlendirme ile kolaylıkla tanı konulabilen bir hastalıktır. Kolşisin intoleransı veya yanıtıslılığı yanında subklinik inflamasyon veya anormal idrar bulguları olan hastalar mutlaka romatologa sevk edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Adriana A. de Jesus, Michael F. McDermott, Daniel L. Kastner, Raphaela Goldbach-Mansky. Monogenic autoinflammatory diseases. In: Rheumatology. Eds. Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc., 2019:1445-1469.
2. Ozdogan H, Ugurlu S. Familial Mediterranean Fever. Presse Med. 2019;48(1 Pt 2):e61-e76.
3. Near and Middle East In: Brenner and Rector's The Kidney. Eds. Alan S.L. Yu, BChir, Glenn M. Chertow, Valérie A. Luyckx, Philip A. Marsden, Karl Skorecki, FASN and Maarten W. Taal. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc., 2020: 2517-2545.e11.
4. Maggio MC, Corsello G. FMF is not always "fever": from clinical presentation to "treat to target". Ital J Pediatr. 2020;46(1):7. doi: 10.1186/s13052-019-0766-z.

KRİSTAL İLİŞKİLİ ARTRİTLER

Doç. Dr. Emre TEKGÖZ

GİRİŞ

Kristal ilişkili artritler, ürik asit veya kalsiyum kristallerinin eklem ve çevre dokularda birikmesi sonucunda oluşan inflamatuvar durumların genel adı olarak bilinmektedir. Kristal ilişkili artritler arasında, monosodyum ürat (**monosodium urate=MSU**) kristallerinin birikmesi sonucunda oluşan gut ve kalsiyum pirofosfat dihidrat (**calcium pyrophosphate dihydrate=CPPD**) kristallerinin birikmesi sonucunda gelişen psödogut sıklıkla görülmektedir.

GUT

Epidemiyoloji ve Etyoloji

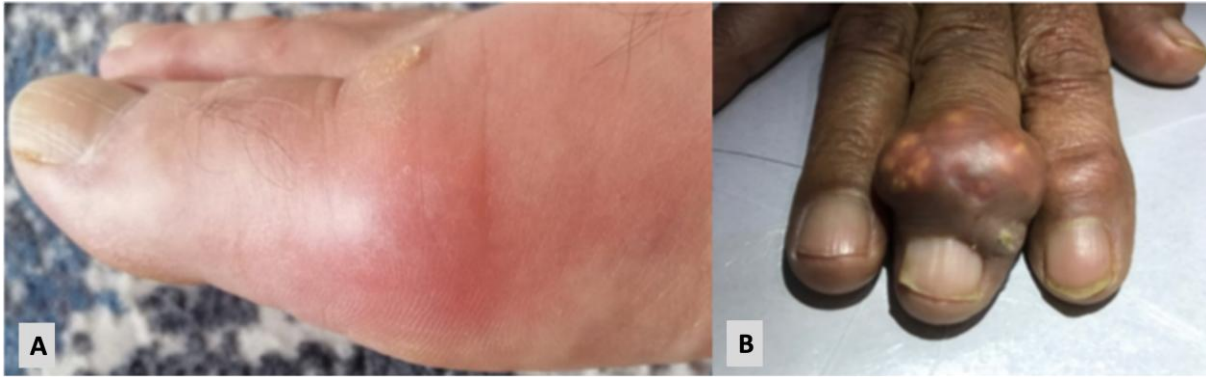
Gut, MSU kristallerinin hücre dışı sıvılarda birikmesi sonucunda oluşan inflamatuvar bir artrittir. Ürik asit insanlarda pürin metabolizmasının son ürünüdür. Hiperürisemi, serum ürik asit değerinin 6,8 mg/dl üzerinde olmasıdır. Özellikle bu değerlerin üzerindeki ürik asit seviyelerinde dokularda ürat doygunluğu oluşacak ve kristal şeklinde birikim başlayacaktır. Ürat metabolizmasındaki düzensizlikler nedeni ile dokularda biriken bu ürik asit kristallerine karşı gelişen inflamatuvar yanıt gut kliniğinin oluşmasına neden olacaktır. Hiperürisemi ile gut gelişimi arasında yakın bir ilişki olsa da hiperürisemili hastaların büyük kısmında gut ile ilişkili bir semptom ortaya çıkmayabilir. Semptomların daha çok ürik asit seviyesi ve hiperüriseminin süresi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Gut insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Özellikle erkeklerde 5. dekada, kadınlarda ise postmenepozal dönemde artış görülmektedir. Puberte öncesi erken yaşlarda ve kadınlarda menopoza öncesi dönemlerde çok nadirdir. Bu dönemlerde oluşacak gut kliniğinde serum ürik asit yüksekliğine yol açacak bir genetik anormallikten şüphelenilmelidir.

Ürik asit yapımının artması veya ürik asitin böbreklerden atılımının azalması sonucunda hiperürisemi gelişebilmektedir. Gut hastalarında hiperüriseminin sıklıkla nedeni ürik asitin böbreklerden atılımının azalmasıdır. Bu hastalarda genellikle 24 saatlik idrarda ürik asit değerleri 800 mg'dan daha az saptanır. Hiperüriseminin ürik asitin aşırı üretimine veya atılımının azalmasına bağlı olarak gelişmesinin belirlenmesi tedavi yönetimi açısından yol gösterici olacaktır.

Klinik belirti ve bulgular

Gut, klinik belirti ve bulgularına göre akut gut artriti, interkritikal dönem ve kronik toföz gut olmak üzere 3 döneme ayrılmaktadır.

Akut gut artriti; uzun bir süre asemptomatik hiperürisemisi olan kişilerde hızlı başlayan, etkilenen eklem üzerinde şiddetli ağrı, kızarıklık, şişlik ve hareket zorluğunun eşlik ettiği klinik tablodur. İlk atak genellikle tek eklemden görülür ve sıklıkla 1. metatarsofalangeal eklem etkilenmektedir. İlk atakta ayak bileği, diz ve intertarsal eklemler gibi diğer eklemlerin etkilenmesi daha az sıklıkla görülmektedir. Hastalığın daha ileri dönemlerinde el bileği, el parmakları ve dirsekler de etkilenebilmektedir. İnflamasyon bazen ekleme sınırlı olmayabilir. Bursit ve tendinit şeklinde de klinik bulgu verebilmektedir. Ataklar sıklıkla kortizol seviyesinin düşük olduğu gece saatlerinde ve sabaha karşı başlamaktadır. Bu nedenle hasta ağrısından dolayı uykusundan uyanabilmektedir. Ağrı yakınması 8 ile 12 saat içerisinde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Ağrının şiddetinden dolayı kişi ayakkabısını giymekte ve yürümekte zorluk çekmektedir. Etkilenen eklem bölgesinde, eklem hattından çevre dokuya doğru yayılım gösteren şişlik ve kızarıklık da eşlik edebilmektedir. Podagra olarak da adlandırılan bu görünüm kimi zaman gut atağının selülit ile karıştırılmasına neden olabilmektedir (Şekil 1A). Nadir de olsa ateş yüksekliği, titreme, yorgunluk gibi sistemik semptomlar tabloya eşlik edebilir. Başlangıçtaki bu akut ataklar tedavi edilmese bile 3 ile 14 gün arasında kendiliğinden gerilemektedir. Tekrarlayan atakları olan hastalarda klinik semptomlar daha uzun süreli ve daha şiddetli olabilmektedir. Lokal travma, alkol tüketimi, aşırı beslenme, kilo değişimleri ve cerrahi işlemler gut ataklarının tetiklenmesinde rol alan birkaç faktördür.



Şekil 1. A. Sağ 1.inci metatarsofalangeal eklemde şişlik ve kızarıklık (akut gut artriti, Podagra). **B.** Kronik toföz gut

İnterkritikal dönem; akut gut artritinden sonraki ataklar arası periyottur. Çoğu hastada ilk yıl içerisinde ikinci atak gözlenir. Ataklar arasında genellikle herhangi bir semptom görülmez. Bu

dönemde MSU kristalleri birikmeye devam eder. Semptomsuz dönemde de incelenen eklem sıvısında kristal gözlenebilir.

Kronik toföz gut; MSU kristallerini çevreleyen yabancı cisim granülomlardır. Gut hastalarında hiperürisemi devam ettikçe yıllar içerisinde tofuslerin eşlik ettiği kronik gut evresine geçiş olur. Bu süreç 10 yıla kadar uzayabilir. Kronik dönem öncesinde radyografide seçilebilen tofusler bu evrede fizik muayenede deri altında tebeşir benzeri nodüller şeklinde görülebilmekte ve palpe edilebilmektedir. Tofüs üzerinde vaskülaritedeki artış dikkat çekicidir. Tofüs eklem içi, eklem çevresi ve eklem dışı dokularda gelişebilir. Sıklıkla el ve ayak parmaklarına, diz ve olekranon bursaya, Aşil ve diğer tendonlara yerleşir. Kulak sayvanında oluşması klasiktir fakat sık yerleşim yeri değildir. Kadınlarda daha sıklıkla Heberden ve Bouchard nodülleri üzerinde tofus gelişir (Şekil 1B). Ürik asit seviyelerindeki dalgalanmalara neden olabilecek çevresel faktörler ve ilaçlar tofus stabilizasyonunu bozarak sinoviyumda MSU kristallerinin dağılımına neden olur. Lökositlerin bu kristalleri fagosit etmesi ile bu dönem daha sık ve uzun sürebilecek inatçı gut ataklarının görülmesi ile sonuçlanır. Tofüsler, özellikle el ve ayaklarda yaygın kemik yıkımına ve deformitelere sebebiyet vererek hastanın yaşam kalitesini ileri derecede bozabilmektedir.

Tanı

Gut tanısı genellikle tipik gut atağı görülen hastalarda klinik olarak konulmaktadır. Patogenezinde hiperüriseminin temel rol aldığı gut hastalığında tanı sırasında serum ürik asit ölçümünün bir katkısı olmayabilir. Atak sırasında hastaların %30'unda serum ürik asit değerleri normal saptanır. Serum ürik asit değerleri, ürat düşürücü tedavilerin etkinliğinin izlenmesi açısından yol göstericidir. Akut gut atağı ile başvuran hastalarda lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeylerinde yükselme görülür.

Atak sırasında sinoviyal sıvı hücre sayımında 15000 ile 20000 arasında polimorfonükleer lökositlerin hakim olduğu steril bir inflamasyon vardır. Kesin tanı ise bu sinoviyal sıvının karanlık alan mikroskopisinde polarize ışık altında lökositlerin fagosit ettiği, kompansetörün eksenine paralel, sarı iğne şeklinde sivri MSU kristallerinin görülmesi ile konulmaktadır.

Erken dönemde gut hastalarında radyografik görünüm genellikle normaldir. Yıllar içerisinde tofuslerin gelişimi ile radyografide etkilenen eklem çevresinde tofuslere ait cilt altı dansite artışı görülebilir. Kronik gut evresinde ise radyografik değişiklikler daha belirgin olabilir. Özellikle, tofuslere komşu kemiklerde büyük ve kaba erozyonlarla birlikte eklem aralığının korunduğu ve bu eklem aralığından ayrılan kaba şekilli çıkıntılı kalsifiye yeni kemik oluşumları gözlenebilmektedir.

Ayırıcı tanıda septik artrit, ailevi Akdeniz ateşi, akut romatizmal ateş ve selülit dikkat edilmesi gereken durumlardır.

Tedavi

Akut gut atağı tedavisi

Akut gut artriti tedavisinin ana hedefi inflamasyonu hızlı ve güvenilir yoldan baskılamaktır. Uzun dönemde tedavi hedefi ise akut atakların tekrarlanmasının mümkün olduğunca engellenerek kronik gut sinovitinin ve tofus oluşumunun önüne geçilebilmesidir. Akut gut atağında ağrı ve inflamasyonunun baskılanmasında çeşitli mekanizmalar ile etki gösteren anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılmaktadır. İlk basamakta seçilecek bu anti-inflamatuvar ilaçlar arasında kolşisin, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (SOAİİ) ve sistemik glukokortikoidler yer almaktadır. Bu ilaçların seçiminde hastanın komorbid hastalıkları, ilaç etkileşimi olabilecek başka ilaçların kullanımı, gut atağının süresi gibi durumlar etkili olabilmektedir.

Kolşisin tedavisine ilk 36 saat içerisinde başlanması durumunda tedavinin daha etkili olabileceği düşünülmektedir. Kolşisin 24 saat içerisinde maksimum 3 tablet (0,5 mg'lık tabletler) verilmelidir. Gastrointestinal toksisite (diyare, bulantı, kusma) en sık görülen yan etkisidir. Kemik iliği baskılanması, nadir de olsa yüksek dozlarında genellikle ilk hafta sonrasında görülmektedir. Mortaliteye neden olabilecek kardiyak toksisite ve aritmi özellikle yanlış kullanımlara bağlı yüksek dozlarda gerçekleşir. Hepatotoksisite, miyopati, nöropati, alopesi diğer yan etkileridir. Özellikle kolşisin atılımı üzerinde inhibisyon yaparak kolşisin toksisitesine neden olabilecek makrolid grubu antibiyotikler ve siklosporin ile birlikte gerekmedikçe kullanılmaması açısından dikkatli olunmalıdır. Birçok SOAİİ'nin akut gut artritinde faydası gösterilmiştir. Atak döneminde ilk 3 gün tam doz kullanılmalı, sonrasında klinik bulgular gerileyene kadar azaltılarak kesilmelidir. SOAİİ kullanımı ile gastrointestinal ve santral sinir sistemi yan etkileri görülebilmektedir. Böbrek yetmezliği olanlarda SOAİİ kullanımından kaçınılmalıdır. Sistemik glukokortikoid tedaviler özellikle SOAİİ ve kolşisinin kullanılmadığı veya etkisiz olduğu durumlarda tercih edilmelidir. Poliartiküler tutulumlarda prednizolon 5 gün boyunca 0,5 mg/kg dozunda verilmeli, semptomlar geriledikten 1 hafta sonra doz azaltılmalı ve tedavi kesilmelidir. Bir veya iki büyük eklem tutulumlarında eklem içi steroid enjeksiyonları da tercih edilebilen bir yöntemdir. Refrakter ve tedaviye dirençli akut gut artritinde IL-1 antagonistleri olan anakinra ve kanakinumab kullanılabilmektedir.

Hiperürisemi tedavisi

Hiperüriseminin kontrol altına alınmasında ilaç tedavilerinin yeri kadar ilaç dışı yaklaşımlardan diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin önemi olsa da sıkı bir diyet ve yaşam tarzı değişikliğiyle serum ürik asit seviyelerinde ancak %10-20 düşüş sağlanabilir. Bu kapsamda kilo verme, başta bira olmak üzere alkol alımının azaltılması, pürinden fakir diyet (sakatat, deniz ürünleri, kırmızı et) yer almaktadır. Düşük karbonhidratlı diyet serum ürik asit seviyelerini azaltacaktır. Fruktöz ile tatlandırılmış içecekler (gazlı içecekler, meyve suları, enerji içecekleri) ürik asit seviyelerinde yükselmeye neden olabilmektedirler.

Asemptomatik hiperüriseminin farmakolojik tedavisi için kanıta dayalı bir veri olmamakla birlikte, serum ürik asit seviyesinin kadınlarda >12 mg/dl, erkeklerde >13 mg/dl olması durumunda ürik asit düşürücü tedavi önerilmektedir. Gut hastalarında hiperürisemi tedavisinin asıl amacı serum ürik asit seviyesinin 6 mg/dl'nin altında idamesini sağlayabilmektir. Serum ürik asit seviyesinin bu değerlerin altında idamesini sağlayabilmek çökelmiş kristallerin temizlenmesine ve zaman içerisinde urat depolarının doygunluğunun azalmasına neden olacaktır. Bunun için ürik asit düşürücü tedavi başlanan hastaların tedavilerine devam etmeleri konusunda bilgilendirilmeleri önem arz etmektedir. Ürik asit düşürücü ilk basamak tedavi seçeneği ksantin oksidaz inhibitörleri olan allopürinol ve febüksostattır. Allopürinol birçok gut hastası için ilk tercih edilen ilaçtır. Ürik asitin aşırı üretimine bağlı gelişen hiperürisemi durumlarında kullanılabileceği gibi tofuslü, böbrek taşı olan hastalarda, ürikozürük tedavinin tolere edilemediği ürik asitin yetersiz atılımına bağlı gelişebilecek hiperürisemi durumlarında da tercih edilebilir. Renal yetmezliği olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Toksisitesi açısından dikkatli olunması gereken ilaçlardandır. Ateş yüksekliği, kusma, ishal, karaciğer enzim yüksekliği, granümatöz hepatit, kemik iliği baskılanması, deri döküntüleri, toksik epidermal nekroliz ve DRESS sendromu önemli yan etkileridir. İlaç etkileşimi açısından azatioprin ve varfarin kullanan hastalarda dikkat edilmelidir. Diğer bir ksantin oksidaz inhibitörü olan febüksostat günlük 40 mg dozunda başlanmalı, eğer 2 hafta içerisinde serum ürik asit seviyesinde düşme sağlanamaz ise 80 mg/gün dozuna çıkarılmalıdır. Yan etkileri arasında deri döküntüleri, karaciğer enzim yüksekliği ve diyare yer alır. Normal renal fonksiyonları olan genç hastalarda ürikozürük ilaçlardan probenesidin de ilk basamak tedavi alternatifi olabileceği unutulmamalıdır. Böbrek taşı öyküsü olan hastalarda ürikozürük ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Ürik asit düşürücü ilaçların başlanması ile serum ürik asit düzeyinde oluşacak dalgalanmalar gut atağına sebebiyet verebileceğinden atak gelişimini önleyebilmek adına kolşisinle veya kolşisinin kontrendike olduğu durumlarda SOAİİ ve sistemik glukokortikoidler ile

belli bir süre tedaviye devam edilmesi gerekmektedir. Akut gut atağı sonlanana kadarki dönemde ürik asit düşürücü tedavilere başlanmamalı, eğer hasta kullanıyor ise kesilmemelidir.

PSÖDOGUT

Eklemlerde CPPD kristal birikim hastalığı olarak bilinen psödogut, romatoid artrit ve osteoartriti taklit edebilen inflamatuvar bir artrittir. Gut hastalığına benzer şekilde akut monoartrit ataklarına da neden olabilmektedir. Diz ve el bileğinde aralıklı monoartrite neden olur. Sıklıkla yaşlılarda görülmekte ve dejenere olmuş kıkırdak dokusunun üzerinde birikim gösteren kristallere bağlı olarak ataklar gelişmektedir. Bu birikim, direk radyografide eklem kıkırdağı ve fibrokartilaj dokularda çizgisel görünümlü radyodansiteler şeklinde görülmektedir. Bu görünüm CPPD kristal depolanması için tanısaldır ve kondrokalsinozis olarak bilinir. Özellikle el bileklerinde triangüler kartilaj, simfizis pubis ve diz eklemi kristal depolanmasının sık görüldüğü yerlerdir. Sinoviyal sıvının polarize ışık mikroskopisi ile değerlendirilmesinde hiç veya zayıf pozitif çift kırınım gösteren kristaller görülebilir. Psödogut, hemakromatozis ve hiperparatiroidi gibi hastalıklar ile de birlikte görülebilmektedir. Bundan dolayı özellikle genç hastalarda CPPD kristal birikiminden şüpheleniliyor ise hemakromatozis, hiperparatiroidi, hipotiroidi ve Wilson hastalığı açısından ileri tetkik edilmesi gerekmektedir. Tedavide CPPD kristal birikimini azaltacak bir ilaç yoktur. CPPD kristal birikimi altta yatan başka bir hastalığa bağlı gerçekleşiyor ise ilgili hastalıkların tedavisi atakların sayısını azaltabilir. Akut psödogut atak tedavisi ise akut gut artrit tedavisi ile birebir aynıdır. Bu nedenle atak tedavisinde SOAİİ, kolşisin ve sistemik glukokortikoidler uygulanabilir.

Kaynaklar

- 1- Çınar Fİ, Çınar M, Yılmaz S, Erdem H. Romatoloji Hemşireliği ve Klinik Uygulamalar. Gout. 1. Baskı. İstanbul 2016. S91-93.
- 2- Lee JS, Hong S, Kwon OC, et al. Clinical features and risk of recurrence of acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2019 Mar-Apr;37(2):254-259.
- 3- Punzi L, Scanu A, Galozzi P, et al. One year in review 2020: gout. Clin Exp Rheumatol. 2020 Sep-Oct;38(5):807-821.
- 4- Yu Y, Wang D, Zhou Q, et al. Recommendations in clinical practice guidelines on gout: systematic review and consistency analysis. Clin Exp Rheumatol. 2020 Sep-Oct;38(5):964-972.

ERİŞKİN BAŞLANGIÇLI STİLL HASTALIĞI

Uzm. Dr. Halil İbrahim Yiğit ATLI

Prof. Dr. Muhammet ÇINAR

GİRİŞ

Erişkin Başlangıçlı Still Hastalığı (EBSH) genellikle genç erişkinlerde görülen çoklu organ etkilenimi ile seyreden otoinflamatuvar bir hastalıktır. Ateş, döküntü ve lenfadenopati gibi sistemik bulgularla birlikte artraljiden eroziv artrite kadar geniş eklem semptomlarıyla da seyredebilir. Tanısı klinik bulgularla birlikte olası diğer nedenlerin dışlanmasıyla konur. Spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Hastaların 1/3'ünde kronik artrit ile kötü prognoz görülebilmektedir. Tedavi kararı hastalığın şiddeti ve organ tutulumuna göre verilmelidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Hastaların %75'i 16-35 yaş aralığında olmakla birlikte 70 yaş üzerinde vakalar da bildirilmiştir. Kadın erkek dağılımı eşit görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmanın sonucunda insidansının 100000'de 60 olduğu ortaya konmuştur.

ETİYOLOGİ

EBSH'nin etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Çevresel faktörlerin uyarısı ile tetiklenen anormal bir immün yanıt olduğu düşünülmektedir. Hastalığın seyrinde otoantikor ve otoantijen spesifik T hücreleri olmaması ve patogenezinde rol alan ana sitokinlerin interleukin 1 β (IL-1 β) olması, bir otoinflamatuvar hastalık olabileceğini düşündürmektedir. IL-1 β , IL-18, IL-8, IL-6, IL-17 ve tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) EBSH'nin klinik bulgularından sorumludur.

KLİNİK BULGULAR

EBSH'nin tipik sunumu; ani yükselen ateş, geçici döküntü ve artrit veya artraljiyi içeren bir üçlü semptomdan oluşur.

Ateş: Yüksek ateş genellikle ilk semptom ve hastaneye başvurusunu nedenidir. Olguların büyük çoğunluğunda günde bir veya iki defa ani yükselen ($>39^{\circ}\text{C}$), saatler içinde kendiliğinden gerileyen tarzdadır. En çok akşamüstü veya gece görülmektedir.

Döküntü: Tipik EBSH döküntüsü kısa sürede kaybolan, somon pembesi renğinde, maküler veya makülopapüler, kaşıntısız cilt lezyonlarıdır (Şekil 1). Genellikle yüksek ateş ile birlikte görülür ve ateşsiz dönemde kaybolur. En sık gövde, boyun ve ekstremitelerde görülmektedir.



Şekil 1. Erişkin başlangıçlı Still hastalığı döküntüsü. Gövde üst kısmında tipik somon pembesi renğinde makülopapüler döküntü.

Kas-İskelet Sistemi Bulguları: Kas-İskelet sistemi ağrısı hemen hemen tüm EBSH hastalarında görülmektedir ve genellikle yüksek ateş seyrinde semptomlar kötüleşir. Kas güçsüzlüğü eşlik etmez, bazen kreatinin kinaz ve aldolaz yüksekliği eşlik edebilmektedir. Artralji çoğu hastada görülmektedir, artrit görülme sıklığı literatürde %18-100 gibi geniş aralıkta bildirilmiştir. Başlangıçta hafif, geçici ve oligoartiküler görülmekte olup ilerleyen süreçte daha ciddi, eroziv ve simetrik poliartrit olarak karşımıza çıkabilmektedir. El bileği kemiklerinde ankiloz EBSH için karakteristiktir ve nadir görülür.

Boğaz ağrısı: Başvuru sırasında yaygındır (%55-90). Hastalık alevlenmelerinde tekrarlar. Bakteriyel kültür negatif, şiddetli, süpüratif olmayan farenjit şeklindedir.

Lenfadenopati ve Splenomegali: Hassas ve büyümüş lenf nodları hastaların %33-73'ünde karşımıza çıkarken en sık görüldüğü bölge servikal zincirdir. Tipik olarak lenfadenopati

simetriktr. Ateş ve lökositozun eşlik etmesinden dolayı lenfoma ile karışabilmektedir. Splenomegali hastaların %17-64'ünde görölmektedir.

Karaciğer tutulumu: Vakaların bir kısmında (%12-45) hepatomegali bildirilmiştir. Hepatik aminotransferazların ve alkalen fosfatazın yüksekliğı daha sık görölmektedir.

Kardiyopulmoner tutulum: Perikardit, plevral effüzyon ve geçici pulmoner infiltrat %30-40 hastada tanımlanmıştır. Etkilenen hastalarda hafif öksürük, plöritik göğüs ağrısı ve hafif dispne görölebilmektedir.

Nadir bulgular: Diffüz alveolar hasar, pulmoner arter hipertansiyon, aseptik menenjit, ensefalit, nöbetler, kranial sinir felçleri, üveit, interstisyel nefrit, glomerülo nefrit, renal amiloidoz, yaygın intravasküler koagülopati, trombotik trombositopenik purpura ve makrofaj aktivasyon sendromu gibi nadir bulgular da gösterilmiştir.

LABORATUVAR BULGULARI

EBSH'nin laboratuvar bulguları spesifik olmayıp klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde klinisyene tanısal açıdan yardımcı olur. Laboratuvar bulguları sistemik inflamasyonun yansımasıdır.

Hemen hemen tüm hastalarda akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yükselir.

EBSH'de akut faz cevabı tipik olarak lökositoz ile ilişkilidir. Lökosit sayısı 10,000/mm³ üzerindedir ve nötrofil (>80%) hakimiyeti görölür. Normositik normokromik anemi ve reaktif trombositoz görölebilmektedir.

Anormal karaciğer enzim düzeyleri hastaların %75'inde görölmektedir. Bu anormallik inflamatuvar sürecin bir parçası olabileceğı gibi tedavide kullanılan hepatotoksik ajanlar da neden olabilmektedir.

Hastaların %70'inde belirgin serum ferritin yüksekliğı görölmektedir. Ferritin düzeyleri hastalık aktivitesi ve tedaviye cevap ile korele olduğundan hastalığın takibinde büyük önem taşır.

GÖRÜNTÜLEME

Erken hastalık evresinde radyografik bulgular genellikle normaldir. Bazı hastalarda yumuşak doku şişliğı veya eklemde effüzyon görölebilmektedir. EBSH'nin tipik radyolojik bulgusu ise karpometakarpal ve interkarpal eklemlerde fokal erozyon ile birlikte kemik ankilozudur (Şekil 2).

Ultrasonografi ile sinovit bulguları erken aşamada gösterilebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve ^{18}F -flürodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografide (^{18}F FDG-PET) patoloji saptanabilmektedir.



Şekil 2. Erişkin başlangıçlı Still hastası el bilek grafisi. Radiokarpal, interkarpal ve karpometakarpal eklemlerde skleroz, erozyon, eklem aralığında daralma ve ankiloz

TANI

Ateş, döküntü, eklem ağrısı veya şişliği, myalji, boğaz ağrısı ve lenf nodu büyümesi öyküsüne özellikle dikkat edilerek ayrıntılı bir tıbbi öykü alınmalıdır.

Hastalara özellikle ateşli olduğu dönemde kapsamlı bir cilt muayenesi yapılmalıdır. Özellikle baskı altındaki bölgeler (örn; pantolon beli ve kemer bölgeleri gibi) dikkatli incelenmelidir. Cilt lezyonlarına neden olabilecek enfeksiyon odakları, splenomegali, hepatomegali değerlendirilmeli ve detaylı bir eklem muayenesi yapılmalıdır.

Hastaların başvuru semptomları da göz önüne alınarak; tam kan sayımı, biyokimya testleri, kan ve idrar kültürü, viral belirteç testleri, periferik yayma, serum ferritin düzeyi, anti nükleer antikor (ANA)/romatoid faktör (RF) ve akciğer görüntülemesi gibi tetkiklerin yapılması önerilir.

Nedeni bilinmeyen ateş kriterlerini karşılayan hastalarda bu semptomların diğer nedenleri dışlanmalıdır. Klinik bulgu ve olasılıkları da göz önünde bulundurarak tekrarlayan artriti olan hastaların eklem görüntülemeleri, ekokardiyografik inceleme, anti nötrofilik sitoplazmik antikor (anca) ve spesifik enfektif hastalıkların serolojik ve polimeraz zincir reaksiyon testleri incelenmelidir.

EBSH tanısı benzer semptom ve bulgulara neden olabilecek başka bir durumun yokluğunda, genellikle karakteristik klinik ve laboratuvar özelliklerinin varlığına dayanılarak konulabilen bir dışlama tanısıdır.

Farenjit, yüksek hepatik aminotransferazlar, lenfadenopati, yüksek akut faz reaktanları ve trombositoz gibi ek klinik ve laboratuvar özellikler tanıyı destekler.

Yamaguchi kriterleri, en az ikisi majör tanı kriteri olmak üzere beş özelliğin bulunmasını gerektirir (Tablo 1). Ek olarak, klinik özelliklerinde EBSH'yi taklit ettiği bilinen herhangi bir enfeksiyon, malignite veya diğer romatizmal bozukluğun varlığı dışlanmalıdır.

Tablo 1. Yamaguchi Sınıflama Kriterleri	
Majör kriterler	Minör kriterler
• Ateş >1 hafta süreyle $\geq 39^{\circ}\text{C}$	• Farenjit veya boğaz ağrısı
• Artralji >2 hafta	• Lenfadenopati
• Makulopapuler kaşıntısız somon pembesi döküntü	• Splenomegali
• $\geq 10.000/\text{mm}^3$ lökositöz ve $\geq \%80$ nötrofil	• Anormal aminotransferaz değerleri
	• Negatif Antinükleer antikor/Romatoid faktör

AYIRICI TANI

EBSH ayırıcı tanısı çeşitli enfeksiyonlar, sistemik otoimmün ve inflamatuvar romatizmal hastalıklar, malignite ve ilaçlara karşı yan etkiler dahil olmak üzere çok geniştir.

PROGNOZ

Hastalık sürecinde üç ana model tanımlanmıştır. Bu paternler yaklaşık olarak aynı oranlarda görülmektedir.

Monofazik patern: Bir yıldan daha kısa süren semptomlar görülür ve semptomlar tamamıyla geriler. İlaç tedavisi uzun sürebilmektedir.

İntermittan patern: Tam remisyon sonrasında iki veya daha fazla alevlenme görülür. Sonraki görülen alevlenmeler daha kısa süreli ve daha az şiddetli olma eğilimindedir.

Kronik patern: Hastaların yaklaşık üçte biri eroziv artrit ile kalıcı hastalık seyrine sahiptir. En kötü prognoza sahip durum kronik paternidir. Erken dönemde görülen poliartrit, kalça ve omuz eklemi tutulumu, 2 yıldan uzun süren glukokortikoid ihtiyacı kötü prognoza işaret eden faktörlerdir.

TEDAVİ

Tedavi kararı organ tutulumlarının ve hayatı tehdit edebilen bir "sitokin fırtınası" olan makrofaj aktivasyon sendromunun (MAS) şüphesine veya var olan hastalığın ciddiyetine dayanır.

Birinci basamak tedavi

Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar (SOAİİ): Hafif hastalığı olan hastalar SOAİİ ile tedaviye cevap verebilirler. Tedavinin başlangıcında karaciğer aminotransferazları mutlaka izlenmelidir. Bununla birlikte, SOAİİ'ler genellikle yetersizdir ve birçok hastada, ateş, döküntü ve eklem semptomları, SOAİİ'lerin kullanımına rağmen veya ek müdahale gerektirir.

Glukokortikoidler: Glukokortikoidler genellikle semptomların remisyonunu sağlamak için gereklidir. Şiddetli semptomları olan hastalar, tedavinin başlangıcından itibaren glukokortikoidlerle tedavi edilmelidir. Olağan prednizolon dozu 0,5-1 mg/kg/gün'dür. İntravenöz pulse metilprednizolon ciddi karaciğer tutulumu, yaygın damar içi pıhtılaşma, kardiyak tamponad ve MAS gibi hayatı tehdit eden durumlarda kullanılmalıdır. Hastaların yaklaşık %70'i glukokortikoidlere yanıt verir. Remisyonun devamı ve nüksü önlemek için çoğu kaynak 6-12 aylık bir süre boyunca yavaş azaltma önermektedir.

İkinci basamak tedavi

Glukokortikoidleri günde ≤ 10 mg prednizolon (veya eşdeğeri) düzeyine indiremeyen hastalar için aynı seviyede glukokortikoid tedavisine devam etmek yerine bir glukokortikoid koruyucu hastalık modifiye eden antiromatizmal ilacın (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug=DMARD) tedaviye eklenmesi önerilir.

Metotreksat (MTX) ve diğer konvansiyonel DMARD'lar: Çoğu hasta için tipik olarak MTX haftada bir kez 10-15 mg arasında bir dozda başlanır ve dört hafta sonra tolere edilebildiğinde haftada 20-25 mg'a yükseltilmesi önerilmektedir.

MTX'in zayıf tolere edildiği veya etkisiz olduğu hastalar için, etkinlik verileri yetersiz kalsa da diğer konvansiyonel DMARD'lar da kullanılabilir. Leflunomid (günde 10-20 mg), tam doz MTX'i tolere edemeyen veya MTX'in yeterince etkili olmadığı artritli EBSH hastalarında yardımcı olabilir.

Üçüncü basamak tedavi

Anakinra: Anakinra bir rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir ve etkinliği, kısa yarı ömrü (altı saat) ve kolay titre edilebilirliği nedeniyle EBSH için öncelikli tercih edilen biyolojik tedavi ajanıdır.

EBSH'de anakinra tedavisine yüksek oranda cevap alınabilmektedir; tedaviye rağmen devam eden yüksek ateş ve döküntü olması durumunda tanı dikkatlice gözden geçirilmelidir. Özellikle sistemik semptomları ön planda olan hastalarda ilk tercih sebebidir. Günlük 100 mg subkutan anakinra kronik EBSH'li hastalar için önerilen dozdur, ancak bazı hastalarda günde iki doza yükseltme gerekli olabilir.

İnterlökin 6 inhibisyonu: Tosilizumab (IL-6 reseptörüne karşı geliştirilmiş monoklonal antikor) klinik çalışmalarda, 2 haftada bir intravenöz olarak 8 mg/kg'lık dozlar kullanılmıştır. Pratikte 4 haftada bir 8 mg/kg intravenöz infüzyon veya haftada bir 162 mg subkutan yolla kullanılır. EBSH'de yükselmiş IL-6'nın artritik prezentasyon ile korelasyonu, birincil olarak artritlik belirtileri olan hastalarda tosilizumabın IL-1 blokajına üstün olma olasılığını artırmıştır.

TNF- α inhibitörleri: Dirençli EBSH'li hastalarda TNF- α inhibitörleri kullanılmaktadır. Deneyim zamanla artmaktadır. Etkin ilaçlardır ancak tedavi başarısızlıkları ve etkinlik kaybı da tanımlanmıştır.

Standart tedavilere refrakter: Janus kinaz inhibitörleri, siklosporin, talidomid, rituksimab, intravenöz immünglobin, siklofosfamid ve allojenik kemik iliği transplantasyonu kullanılan vakalar literatürde bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Elena Riera Alonso and Alejandro Olivé Marqués. Adult-onset Still disease. In: Rheumatology. Eds. Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc., 2019:1437-1444.

2. Liu Z, X Lv, Tang G: Clinical features and prognosis of adult-onset Still's disease: 75 cases from China. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8 (9):16634-16639
3. Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Iwaz J, Sève P. Adult-onset Still's disease. *Autoimmunity reviews* 2014; 13(7): 708-722.
4. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best practice & research. Clinical rheumatology* 2008; 22(5): 773-792.
5. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *The Journal of rheumatology* 1992;19(3): 424-430.
6. Bywaters EG. Still's disease in the adult. *Annals of the rheumatic diseases* 1971;30(2): 121-133.
7. Fautrel B, Borget C, Rozenberg S, et al. Corticosteroid sparing effect of low dose methotrexate treatment in adult Still's disease. *The Journal of rheumatology* 1999; 26(2): 373-378.

ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU

Uzm. Dr. Ezgi Çimen GÜNEŞ

Prof. Dr. Muhammet ÇINAR

GİRİŞ

Antifosfolipid sendromu (AFS), vasküler tromboz (arteriyel, venöz ve mikrovasküler) ya da tekrarlayan gebelik morbiditesi (düşük, genellikle 10. haftadan sonra görülen gebelik kayıpları, prematüre doğum) ile seyreden ve kalıcı antifosfolipid antikorlarına (AFA) sekonder ortaya çıkan otoimmün sistemik bir hastalıktır. AFS toplumda en sık rastlanan edinsel hiperkoagülasyon sebebidir. Eşlik eden otoimmün bir hastalık olup olmamasına göre primer ve sekonder AFS olarak sınıflandırılabilir. Aynı zamanda AFS, klinik belirtilerin tipi ve yaşamı tehdit eden multiorgan tutulumu olup olmadığına göre de sınıflandırılabilir.

- **Trombotik AFS;** venöz veya arteriyel tromboz ve kalıcı AFA laboratuvar kriterlerine göre AFS tanısı konulan hastaları tanımlamak için kullanılır.
- **Obstetrik AFS;** gebelik morbiditesine (10 haftalık gebelikten sonra fetal ölüm, şiddetli preeklampsia veya plasental yetmezliğe bağlı erken doğum veya gebeliğin 10. haftasından önce çoklu embriyonik kayıpları içerir) ve kalıcı AFA laboratuvar kriterlerini kapsayan AFS tanısı konulan hastaları tanımlamak için kullanılır.
- **Katastrofik AFS;** aynı anda veya kısa bir süre içinde birden fazla organı etkileyen, genellikle mikrovasküler olmak üzere trombotik komplikasyonlarla karakterize, nadir (<1%), şiddetli (mortalitesi yüksek, %30-50) bir AFS formudur.

EPİDEMİYOLOJİ

AFS'nin yıllık insidansı 5/100.000 iken, toplumdaki görülme sıklığı 40-50/100.000 olarak bildirilmektedir. Sağlıklı popülasyonda AFA pozitifliği prevalansı %5 civarındayken kalıcı lupus antikoagulan (LA) pozitifliği ve/veya orta-yüksek titrede anti-kardiyolipin antikor (AKA) veya anti-beta-2 glikoprotein I (anti-β2GPI) pozitifliği nadirdir. Genel popülasyonda tromboz gelişen hastalarda anlamlı kalıcı AFA pozitifliğinin sıklığı %5-20 arasındadır. Otoimmün hastalıklarda AFA pozitifliği bildirilmiş olup en sık SLE'de %30-50 olmak üzere diğer bağ doku hastalıklarında %6-15 oranında AFA pozitifliği görülebilir.

ETİYOPATOGENEZ

Hastalığın etyopatogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Antifosfolipid antikorların, ilgili proteinlerine bağlanması sonucunda endotel aktivasyonu ile protrombotik duruma yol açtığı ve klinik tablonun bu şekilde ortaya çıktığı düşünülmektedir.

Obstetrik AFS'nin patogenezinin AFA ilişkili direkt trofoblast hasarı, plasental mikrovasküler tromboz, kompleman aracılı ya da komplemandan bağımsız uteroplasental inflamasyon sorumlu tutulmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

AFA'lara bağlı klinik bulgular asemptomatikten katastrofik (multiorgan trombozu) AFS'ye kadar geniş bir spektrum sergiler. AFS'nin başlıca bulguları venöz/arteriyel tromboz ve gebelik kayıplarıdır. AFA'sı olan hastaların %30'unda trombotik bulgular görülmektedir. Klinikte en sık gelişen trombozlar venöz trombozlar (genellikle pulmoner emboli ile birlikte derin ven trombozları) olup AFS'de görülen en sık venöz bulgudur. İnme ve geçici iskemik atak arteriyel trombozun en sık prezantasyonudur. Ancak AFA pozitif olan asemptomatik ya da sadece Sapporo AFS Sınıflandırma Kriterleri'nde yer almayan belirtilere sahip olan (böbrek tutulumu, trombositopeni, Coombs pozitif hemolitik anemi, kalp kapak hastalıkları, livedo retikülaris (Şekil 1) gibi hastaların da olduğu unutulmamalıdır. Sapporo kriterlerindeki bu tanımlamalardaki eksiklik 2023 ACR/EULAR antifosfolipid antikor sendromu sınıflama kriterleriyle yeniden tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır.

Bazı hastalarda AFS'nin tek klinik belirtisi gebelik morbiditesi olabilir. Asemptomatik AFA pozitif hastalarda ya da sadece vasküler olaya sahip AFS hastalarında gebelik morbidite riski bilinmemektedir.

LABORATUVAR BULGULARI

AFS tanısında klinik bulguların yanında AFA pozitifliği varlığında tanı konulabilmektedir. Tanı için gerekli AFS laboratuvar testleri koagülasyon-temelli testlerle LA'nın gösterilmesi ve solid-faz temelli kitlerle AFA'ların bakılması olarak düşünülebilir. LA genel popülasyonun %2-4'ünde pozitifdir ve trombozla ilişkilidir. AKA kardiyoipine karşı gelişmiş bir antikordur. AKA'lar genel popülasyonda da yaygın olarak bulunmaktadır. AFS tanısı için AKA'lar LA'dan daha sensitif iken LA'nın AFS için AKA'dan daha spesifik olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle AFS tanısında LA

ve AKA birlikte değerlendirilmelidir. Anti- β 2GPI antikorları da tromboza neden olabilir ve AKA gibi diğer otoantikorlar ile çapraz reaksiyon göstermediği için AFS tanısı için daha spesifiktir. Bu nedenle AFS tanısında LA ve AKA negatif ancak güçlü klinik bulgusu olan hastalarda anti- β 2GPI antikorları çok önemli bir parametredir.



Şekil 1. Livedo retikularis. Ayak cildinde kırmızı balık ağı şeklinde venöz pleksuslar görünmektedir.

TANI

AFS tanısı konulurken AFA pozitif olan hastalar klinikte değerlendirilirken hem tromboza hem de gebelik kayıplarına yol açabilecek diğer nedenlerin araştırılıp ekarte edilmesi gerekmektedir. Her AFA pozitifliği klinik öneme sahip değildir. Yakın zamana kadar, AFS'yi teşhis etmek için 2006'da revize edilen Sapporo sınıflandırma kriterleri kullanılıyordu. Sapporo sınıflama kriterlerindeki tanımlama ve tanı koymadaki eksikliklerden yola çıkılarak AFS 2023 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre yeniden tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır (Tablo 1). Modifiye edilmiş Sapporo kriterlerinden farklı olarak ACR/EULAR AFS sınıflandırma giriş kriterlerinde en az bir

belgelenmiş klinik alan kriteri ve üç yıl içinde pozitif bir AFA testi içermektedir. Hem klinik alanlardan hem de laboratuvar alanlarından en az üç puan varsa AFS'ye sahip olarak sınıflandırılabilir. Ayrıca daha önce AFS'nin "kriter dışı belirtileri" olarak kabul edilen cilt, böbrek, kalp ve sendromun hematolojik komplikasyonları dahil olmak üzere belirli klinik ve biyolojik varlıkları içermektedir. 2023 ACR/EULAR sınıflandırması ağırlıklı değerlendirme ile geleneksel venöz tromboembolizm ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin değerlendirilmesi yoluyla makrovasküler trombotik riskin tabakalandırılmasını önermektedir. 2023 ACR/EULAR kriterleri orta ila büyük damar hastalığından mekanik olarak farklı olduğu düşünülen iyi tanımlanmış mikrovasküler alan öğelerini, gebelik morbiditesinin yeniden yapılandırılmış tanımlarını, kalp kapak hastalığı ve trombositopeninin eklenmesini de öne çıkarmaktadır. Ayrıca, revize edilen Sapporo kriterleri belirli kanıta dayalı tanımları (örneğin, mikro vasküler hastalık veya gebelik morbiditesi) içermediğinden, araştırma için farklı risk profillerine sahip heterojen bir "AFA pozitif" hasta grubunun dahil edilmesiyle sonuçlanmıştır.

Tablo 1. 2023 ACR/EULAR antifosfolipid sendromu sınıflama kriterleri

Giriş Kriteri
 En az bir tane aşağıda belgelenmiş klinik kriter (alan 1-6)
 ve
 Üç yıl içinde pozitif bir antifosfolipid antikor testi (lupus antikoagülan testi veya orta-yüksek titre antikardiolipin veya anti-B₂ glikoprotein antikor [IgG veya IgM])

Eğer yoksa, AFS olarak sınıflandırmaya çalışmayın -Varsa, ek kriterler uygulayın

Ek klinik ve laboratuvar kriterleri AFS ile eşit veya daha olası bir açıklama varsa klinik kriteri saymayın Her bir alan içinde, yalnızca en yüksek ağırlıklı kriteri toplam puana dahil edin			
Klinik alan ve kriter	Ağırlık		Ağırlık
A1. Makrovasküler (Venöz tromboembolizm (VTE))		A2. Makrovasküler (Arteriyel Trombozis (AT))	
Yüksek risk VTE profili ile VTE	1	Yüksek risk KVH profili ile AT	2
Yüksek risk VTE profili olmayan VTE	3	Yüksek risk KVH profili olmayan AT	4
A3. Mikrovasküler		A4. Obstetrik	
Şüpheli	2	Üç veya daha fazla ardışık prefetal ve/veya erken fetal ölüm	1
Livedo racemosa (fizik muayene)		Preeklampsi (PE) veya plasenta yetersizliği (PY) ile (şiddetli özellikler göstermeyen) fetal ölüm	1
Livedoid vaskülopati lezyonlar (fizik muayene)		PE veya PY (şiddetli özelliklerle birlikte) ile fetal ölüm/ölüm yok	3
Akut/kronik AFA nefropatisi (fizik muayene veya laboratuvar)		PE ve PY (her ikisi de şiddetli özelliklerle) ile fetal ölüm/ölüm yok	4
Pulmoner hemoraji (semptom veya patoloji)			
Kesinleşmiş	5		
Livedoid vaskülopati (patoloji)			
Akut/kronik AFA nefropatisi (patoloji)			
Pulmoner hemoraji (BAL veya patoloji)			
Miyokardiyal hastalık (görüntüleme veya patoloji)			
Adrenal hemoraji (görüntüleme veya patoloji)			
D5. Kalp kapağı		D6. Hematoloji	

Kalınlaşma	2	Trombositopeni (en düşük 20-130x10 ⁹ /L)	2
Vejetasyon	4		
Laboratuvar (AFA) alan ve kriter		Ağırlık	Ağırlık
D7. Koagülasyon-temelli AFA test (lupus antikoagülan test [LA])		D8. Solid faz-temelli AFA test (anti-kardiyolipin antikor (AKA) veya anti-beta-2 glikoprotein I (anti-β₂GPI))	
Pozitif LA test (tek-bir kez)	1	Orta veya yüksek pozitif (IgM) (AKA ve/veya anti-β ₂ GPI)	1
Pozitif LA test (kalıcı)	5	Orta pozitif (IgG) (AKA ve/veya anti-β ₂ GPI)	4
		Yüksek pozitif (IgG) (AKA veya anti-β ₂ GPI)	5
		Yüksek pozitif (IgG) (AKA ve anti-β ₂ GPI)	7



TOPLAM SKOR	
Klinik alanlardan en az 3 puan ve laboratuvar alanlarından en az 3 puan varsa araştırma amacıyla AFS olarak sınıflandırılır	

AFS; antifosfolipid antikor sendromu, AFA; antifosfolipid antikor, LA; lupus antikoagülan, AKA; anti-kardiyolipin antikor, anti-β₂GPI; anti-beta-2 glikoprotein I, PE; preeklampsi, PY; plasenta yetersizliği, BAL; bronkoalveolar lavaj

Katastrofik AFS tanısı için de 2002 yılında Asherson tarafından bir sınıflandırma kriteri tanımlanmış olup kesin tanısı için bu kriterlerden dördünün varlığı gerekmektedir (Tablo 2). Bu kriterlerde AFA'ların 6 hafta arayla ya da daha fazla ölçümde pozitifliği bildirilmiştir ancak günümüzde AFS tanısı için en az 12 hafta arayla yapılan ölçümlerde pozitiflik olması kabul edilmektedir.

Tablo 2. Katastrofik antifosfolipid sendromu sınıflandırma kriterleri	
1.	3 ya da daha fazla organ, sistem ya da doku tutulumuna ait bulgu
-	Damar tıkanıklığının mümkünse görüntülenme ile kanıtlanması
-	Renal tutulum için kreatinin düzeyinin %50 artması, ciddi sistemik hipertansiyon varlığı (180/100 mmHg) ve/veya proteinüri (>500 mg/24 saat)
2.	Klinik bulguların eş zamanlı ve bir haftadan daha kısa süre içinde gelişmiş olması
3.	Bir organ veya dokuda histopatolojik olarak mikrovasküler tıkanıklığın gösterilmesi
-	Kuvvetli tromboz belirtileri olsa da vaskülit beraberliği açısından dikkatli olunmalıdır
4.	Antifosfolipid antikor pozitifliğinin kontrolü (lupus antikoagülanı ya da antikardiyolipin antikor)
-	Eğer hastanın daha önceden antifosfolipid sendromu tanısı yoksa olay anında gerekli olmasa da sonrasında 6 hafta arayla ya da daha fazla ölçümde pozitif olması

AYIRICI TANI

AFS şüphesi olan hastalara doğru tanı koyabilmek için trombozla gelen hastalarda genetik (faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu, metiltetrahidrofolat redüktaz gen mutasyonu), hematolojik (protrin C, protein S ve anti-trombin 3 eksikliği gibi) ve edinsel diğer tromboz yapan

nedenlerin (cerrahi, ilaçlar, enfeksiyonlar gibi) dışlanması gerekir. Trombotik trombositopenik purpura gibi tromboz kliniğine ve trombositopeniye neden olan hastalıklar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Katastrofik AFS'nin ayırıcı tanısında ise bunların yanında pulmoner-renal sendromlar, sepsis ve sistemik vaskülitler de düşünülmelidir.

PROGNOZ

AFS'de morbidite ve mortalitenin en sık sebebi trombotik komplikasyonlardır. AFS hastalarının yaklaşık %1'inde görülen katastrofik AFS %50 civarında yüksek mortaliteye sahiptir. Mortalitenin en önemli sebepleri tekrarlayıcı trombozlar nedeniyle görülen (%36,5) inme, myokard infarktüsü ve pulmoner emboli gibi olaylar, enfeksiyonlar (%26,9) ve kanamalara bağlı olduğu rapor edilmiştir.

TEDAVİ

AFS'de tedavinin temelini profilaksi oluşturmaktadır. Tedavi yaklaşımı klinik tutulumlara göre değişmektedir.

Trombotik Antifosfolipid Sendromu

Primer tromboz profilaksisi

Tromboz hikâyesi olmayan AFA pozitif hastalarda tedavi öncelikle trombozdan korunmadır. AFA kalıcı pozitifliği olduğu halde kliniği olmayan hastalar da ilk önce risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Tedavide öncelikle hasta eğitimi, sigara gibi önlenabilir risk faktörlerinin azaltılması önerilmelidir. Bu hastalarda düşük doz aspirinin (DDA) tromboza karşı koruyucu etkinliğini gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Sekonder tromboz profilaksisi

Tromboz için genel popülasyondakine benzer standart antikoagülan tedavi önerilmektedir. Başlangıç tedavisinde genellikle tedavi dozunda heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) önerilmektedir. Tromboz varlığında (venöz ve/veya arteriyel) standart başlangıç tedavinin ardından INR hedefi 2-3 olacak şekilde varfarin verilmelidir. Arteriyel trombozu olanlarda veya hedef INR aralığında tekrarlayan trombozu olanlarda INR hedefi daha yüksek olacak şekilde (INR hedefi >3) varfarin tedavisi veya kombine antikoagulan tedavi veya DDA eklenmesi şeklinde daha yoğun tedavi verilebilir. Sadece serebral arteriyel tromboz varlığında

antikoagulan tedavi yerine DDA tedavisinin yeterli olabileceğini önerenler vardır. Tromboz gelişen AFS hastalarında tedavinin ömür boyu verilmesi önerilmektedir.

Obstetrik AFS

Asemptomatik AFA pozitif gebelerin yakın takip edilmesi, öyküsünde gebelik morbiditesi ya da trombozu olan hastalara gebelik boyunca DDA ve heparin/DMAH tedavisi önerilmektedir. Antikoagulan tedavi altında dirençli gebelik morbiditesi yaşayan hastalara hidroksiklorokin, prednizolon, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve plazmaferez verilebilir. Sadece gebelik morbiditesi ile AFS tanısı alan hastaların sonraki gebeliğinde DDA ve profilaktik dozda heparin/DMAH'ı gebelik başlangıcından itibaren alması önerilir. Gebelik öncesi trombotik AFS nedeniyle varfarin kullananların gebelik tespit edildiği anda teratojenik etki nedeni ile varfarinin kesilmesi ve DMAH başlanması gerekmektedir. Bu hastalarda tromboz riski yüksek olduğundan postpartum 8-12 hafta profilaktik dozda DMAH tedavisine devam edilmesi önerilmektedir.

Katastrofik AFS

Katastrofik AFS de tedaviye hızlı başlanması gerekmektedir. İlk olarak destek tedavi ve altta yatan nedenin tedavisi önemlidir. Tedavi dozunda antikoagulan tedavi ile birlikte yüksek doz glukokortikoid, statinler, ve plazmaferez ya da IVIG tedavisinin eş zamanlı uygulanması önerilmektedir. Eğer hastalığın kliniğinde antikoagülasyon kontrendikeyse, tedaviye direnç varsa ya da mikroanjiopatik hemolitik anemi hakimse B hücre hedefli tedaviler (ritüksimab) veya anti-kompleman tedaviler (anti-C5 monoklonal antikoru ekulizumab) denenebilir.

KAYNAKLAR

1. Asherson RA, Cervera R, de Groot P, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAFS): International Consensus Statement on Classification Criteria and Treatment Guidelines. *Lupus* 2003;12:530-4.
2. Cervera R. Antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2017 Mar;151 Suppl 1:S43-S47.
3. Kaul M, Erkan D, Sammaritano L, et al. Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis* 2007;66:927-30.
4. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1050-7.

5. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Laboratory evaluation and clinical characteristics of 2,132 consecutive unselected patients with venous thromboembolism-results of the Spanish Multicentric Study on Thrombophilia (EMET-Study). *Thromb Haemost* 1997;77:444-51.
6. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 4:295-306.
7. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Clinical course of highrisk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2010;8:237-42.
8. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000;15:145-51.
9. Rand JH, Wu XX, Guller S, et al. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:918-23.
10. Uthman I, Noureldine MHA, Ruiz-Irastorza G, Khamashta M. Management of antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2019 Feb;78(2):155-161.
11. Mary-Carmen Amigo, Munther A. Khamashta. Antiphospholipid syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. In: *Rheumatology*. Eds. Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc., 2019:1221-1229.
12. Barbhaiya, M., Zuily, S., Naden, R., et al. 2023 ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 75(10), 1687–1702. <https://doi.org/10.1002/art.42624>