

XXII. Ulusal Romatoloji Kongresi Bildiri Özetleri

26-30 Ekim 2022

Konuşma Özetleri

(KÖ-001 — KÖ-015)

KÖ-001

Temel bilimler ve laboratuvar bulgularında öne çıkanlar

Ali Şahin

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Sivas

Tanım

Bu yıl da her yıl olduğu gibi romatolojide de temel bilimler açısından yenilikler bizleri karşıladı. Birçok açıdan umut verici ve ciddi anlamda çağ atlatan gelişmeler kaydedildi. Bunları kısaca özetlemek ve temelini anlamak tüm romatologlar için hem gelecek tedavileri anlamak adına hem de gelişmelerden her daim haberdar olmak için klinisyen olarak faydalı olacaktır.

Özet

Son on yılda, romatolojide long non-coding RNA (lncRNA) araştırmalarında muazzam bir artış görüldü. LncRNA'lar, uzunluğu 200 nükleotidi aşan, protein kodlamayan RNA transkriptleri kuralsız olarak sınıflandırılır. Bu transkriptler dokuya ve hücreye özgü ifadeye sahiptir ve çeşitli biyolojik süreçlerde yer alırlar. Çok sayıda lncRNA, romatolojik patolojilerde düzensizdirler. Ayrıca hastalık aktivitesi ile ilişkilidir ve terapötik müdahale için potansiyel biyobelirteçler açısından hedef olarak belirlenirler. Romatoid artrit, osteoartrit ve sistemik lupus eritematozus (SLE) ile ilgili lncRNA'ların fizyopatolojide önemi büyüktür. Enflamatuvar eklemlerde, birkaç enflamatuvar sinyal yolu patolojik ortamı oluşturur. Bu nedenle, yaygın olarak düzensiz olan birçok lncRNA, bu koşullarda enflamasyonun oluşmasına katkıda bulunurlar.

lncRNA'lar; iltihap oluşumu, enflamasyonun çoğalması, enflamatuvar hücrelerin göçü, istila ve apoptozun düzenlenmesinde

birçok role sahiptir. Romatolojide lncRNA fonksiyonunun moleküler temelini anlamak, bu koşulları yönlendiren enflamatuvar mekanizmaların (invazyon ve apoptoz) tam olarak anlaşılması için önemi büyüktür.

lncRNA'lar, uzunluğu 200 nükleotidi aşan, protein kodlamayan RNA transkriptleri olarak keyfi olarak sınıflandırılır. Bu transkriptler dokuya ve hücreye özgü ifade modellerine sahiptir ve çeşitli biyolojik süreçlerde yer alır. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, çok sayıda lncRNA, romatoid koşullarda düzensizdir, hastalık aktivitesi ile ilişkilidir ve terapötik müdahale için potansiyel biyobelirteçler ve hedefler olarak belirtilir.

SLE'ye yeni tanısal biyobelirteçler olarak lncRNA'lar, Cox2 ve HOTAIR'nin serum ekspresyon profilinin potansiyel rolü de yeniliklerden bir diğeri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Değinmek istediğim örnek çalışmada, lncRNA-Cox2 ve HOTAIR serum ekspresyon seviyeleri, SLE hastalarında (healthy controls) HC'lere karşı önemli ölçüde yüksek tespit edildi [fold change medyan (IQR) 1,29 (0,81-1,71, $p < 0,0001$) ve 2,68 (0,95-3,67), $p = 0,038$] sırasıyla lncRNA-Cox2 ve HOTAIR için. Hem IL-6 hem de MMP-9'un serum seviyeleri, SLE hastalarında HC'lere kıyasla önemli ölçüde yüksekti (her biri için $p \leq 0,001$). Yukarı regüle edilmiş lncRNA-Cox2, SLE hastalarında nörolojik belirtilerin varlığı ile pozitif olarak ilişkilendirildi ($p = 0,007$). Ayrıca HOTAIR ekspresyon seviyesi, IL-6 ($r = 0,578$, $p < 0,0001$), MMP-9 seviyesi ($r = 0,762$, $p < 0,0001$), nefrit dereceleri ($r = 0,296$, $p = 0,024$) ve proteinüri ile anlamlı derecede pozitif korelasyona sahipti ($r = 0,287$, $p = 0,035$). lncRNA-Cox2, sırasıyla %72,4 ve %100,0 duyarlılık ve özgüllük gösterdi. HOTAIR duyarlılığı %60,3 ve özgüllük %100,0 idi. Çoklu lojistik regresyon analizi ile lncRNA-Cox2 ve HOTAIR, SLE'den bağımsız öngörücüler olarak bulundu.

Dirençli SLE için anti-CD19 CAR T-hücre tedavisi oldukça ses getiren 3. ve en dikkat çekici gelişmelerden biridir. SLE, adaptif bağışıklık sistemi aktivasyonu ile gelişen, çift sarmallı

DNA otoantikorlarının oluşumu ve organ iltihabı ile karakterize hayatı tehdit eden bir otoimmün hastalıktır. Medyan yaşı 22, medyan hastalık süresi 4 yıl ve aktif hastalığı (medyan) (SLE hastalık aktivite indeksine göre) olan beş SLE hastası (dört kadın ve bir erkek) birkaç immünoüpresif ilaç tedavisine dirençli olması nedeniyle compassionate kullanımlı kimerik antijen reseptörü (CAR) T-hücre programına kaydedildi. SLE'li hastalardan alınan olog T-hücreleri, bir lentiviral anti-CD19 CAR vektörü ile transdükte edildi, genişletildi ve 1x10⁶ dozunda yeniden fludarabin ve siklofosamid ile lenfodepleksiyondan sonra hastalara vücut ağırlığı başına CAR T-hücreleri infüze edildi. CAR T-hücreleri; *in vivo* olarak, B-hücrelerinin şiddetli tüketimine, klinik semptomların iyileşmesine ve anti-çift sarmallı DNA antikörlerinin serokonversiyonu dahil laboratuvar parametrelerinin normalleşmesine yol açmıştır. Beş hastanın tümünde 3 ay sonra DORIS kriterlerine göre SLE remisyonu sağlandı. Üç ay sonra medyan Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi skoru 0'dı. İlaçsız remisyona, daha uzun olarak gözlemlendi.

Takip sırasında (CAR T-hücre uygulamasından sonra) 8 ay sonra gözlemlenen B-hücrelerinin yeniden ortaya çıkmasından sonra hastalığın aktivasyonundan korunmuştur. CAR T-hücre tedavisi, yalnızca hafif sitokin salınım sendromu olanlarda iyi tolere edildi. Bu veriler, CD19 CAR T-hücre transferinin SLE'de uygulanabilir, tolere edilebilir ve oldukça etkili olduğunu göstermektedir.

CAR T-hücre tedavisinin ilk çıkış noktası onkolojik olsa da zamanla romatolojik birçok hastalıkta umut vadeci olduğu düşünülmektedir. Şüphesiz bu tedaviler için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Romatolojide son zamanlarda gündeme gelen hem temel bilim, laboratuvarı hem de aslında klinik bulguları ile otoenflamatuvar, sistemik enflamasyonla seyreden bir durum olan VEXAS sendromundan (vakuoller, E1 enzim, X-bağımlı, otoenflamatuvar, somatik) biraz bahsetmek istiyorum. Romatolojik ve bazı hematolojik bulguları da içeren ciddi ilerleyici; deri, akciğerler, kan damarları, eklemleri etkileyebilen ve Sweet sendromu, relapsing polikondrit, PAN ve dev hücreli arterite ve yanı sıra makrositik anemi, trombositopeni, tromboembolik hastalık, progresif kemik iliği yetmezliği, hematolojik maligniteleri (MDS) işaret eden bir durumdur. Hematopoetik öncül hücrelerde *UBA1* geninde somatik mutasyonların yol açtığı yetişkin çağda görülen monojenik hastalıktır. Sistemik enflamasyonla birlikte vaskülit, kondrit, nötrofilik dermatoz görülebilmektedir. TNF-alfa, IL-1; IL-6, ve IL-8 gibi sitokinler artmıştır ve tedavide hedef olarak faydalı olabilmektedir.

Yine Ulusal Romatoloji Kongre'mizde bu yıl öne çıkan diğer temel bilimler ve laboratuvarla ilgili konulara baktığımızda ise yeni T-hücre alt tipleri Th9 ve Th22 hücreleri, NK ve innate lenfoid hücreler (ILC), GM-CSF'ler üzerinde duruldu. Sitokin salınım testi, sistemik sklerozda mikroRNA'lar ve rolleri, SLE'de CD163, RA'da LRG-1 gibi biyobelirteçler üzerine konuşuldu. Her gün değişen bilgi ve bilime yetişebilmek için her anı yeniden değerlendirmek (check etmek) temel prensibimiz olmalı. Umarım herkes için faydalı, güzel bir kongre olmuştur, emeği geçen herkese sonsuz teşekkürler.

KÖ-002

DMARD dirençli romatoid artrit

Selim Nalbant

İstanbul Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul

İlk tedavi olarak veya daha sonra hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisine direnç veya yetersiz yanıt aşağıdakilerden biri olarak tanımlanır:

- Olağan terapötik aralıkta maksimum tolere edilen dozlarda DMARD'ye başlandıktan sonraki üç ila altı ay içinde remisyon veya düşük hastalık aktivitesine ulaşılamaması,
- DMARD dozları maksimum tolere edilen seviyeye yükseltilmiş hastalarda tekrarlayan hastalık alevlenmelerinin tedavisi için kronik tedavi için kullanılan dozların üzerinde glukokortikoid ihtiyacı olması,
- Önceki eklem hasarıyla açıklanmayan eroziv hastalık veya yapısal hasarın devam ederek ilerlemesi.

Hastadaki tedavi hedeflerine bağlı olarak, sonraki DMARD tedavisine direnç veya yetersiz yanıt da benzer şekilde tanımlanır.

Enflamatuvar hastalık aktivitesinin belirlenmesinde eklem hasarı ile ilgili eklem semptomlarının yanı sıra fibromiyalji gibi eşlik eden hastalıkların da sık olarak eşlik ettiği akıldan tutulmalıdır. Diğer nedenlere bağlı bu semptomlar da hastalık aktivitesinin belirlenmesinde güçlük yaratacaktır.

Tedavi öncesi değerlendirmeler:

DMARD'ler kullanılmadan önce laboratuvar değerlendirmesi (tam kan sayımı, serum kreatinin, aminotransferazlar, vs.); komorbiditelerin değerlendirilmesi; aşular; hepatit C, hepatit B ve gizli tüberküloz enfeksiyonu için tarama yapılmalıdır.

Farmakoterapi:

• **Tedavi yaklaşımı:** Aktif romatoid artrit (RA) tedavisi için birkaç farklı yola ve hücreye yönelik bir dizi güçlü biyolojik ajan ve biyolojilere benzer etkinlik ve güvenliğe sahip sentetik ilaçlar da mevcuttur. Belirli bir biyolojik ajanın ilk denemesinin yetersiz olduğu hastalar için, çoğunlukla farklı bir etki mekanizmasına sahip olan oldukça etkili bu ilaçlardan birine geçilebilir.

Bu sınıfların tümü terapötik olarak yaklaşık olarak eşdeğer görünmektedir. Ancak her sınıf ilaç belirli bir hasta için az ya da çok uygun kılan bireysel farklılıklara sahiptirler. Buna rağmen, en büyük deneyime sahip olduğumuz tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörlerinde de grup içi ardışık geçiş yapma bugün için azalma eğilimindedir. Çalışmalar bir TNF inhibitörüne yetersiz birincil yanıtı olan hastalar, TNF inhibitörü dışındaki başka bir ajana daha iyi yanıt veriyor gibi görünmektedir.

Bu nedenle, metotreksat (MTX) artı başlangıç biyolojik DMARD (bDMARD) ile yeterli yanıt alamayan hastaların hedeflenmiş sentetik (ts) DMARD [yani bir Janus kinaz (JAK) inhibitörü] ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. MTX ve bDMARD veya tsDMARD'den farklı bir etki mekanizmasına sahip bir bDMARD veya MTX artı hidroksiklorokin (HCQ) ve sülfasalazin (SSZ) içeren geleneksel sentetik (cs) DMARD kombinasyonu ile üçlü

tedaviye geçişler de uygun seçeneklerdir. Bu yaklaşım, özellikle birincil ilaç yetmezliği olan hastalarda (yani, sınıfa özgü olmayan bir advers reaksiyondan ziyade yetersiz bir başlangıç etkisi veya anti-ilaç antikor gelişimi ile ilişkili ikincil yanıtsızlık) için geçerlidir.

Örnek olarak; MTX artı bir TNF inhibitörüne yetersiz yanıt veren bir hasta MTX'e devam ederken ve TNF olmayan bir biyolojik inhibitör (örnek: Abatacept) uygun olacaktır.

Kontrendike olmadıkça, klinik ve yapısal anatomik faydanın derecesini iyileştirmek ve biyolojik ajana yönelik antikorların gelişimini engellemek için kombinasyon tedavisinin monoterapiden üstün olduğu, özellikle TNF inhibitör tedavisi ile bu tür hastalarda genellikle MTX'e devam edilmelidir. Yeterli kontrasepsiyon kullanmayan doğurganlık çağındaki kadınlar dışında, MTX almayan hastalarda makul bir alternatif leflunomidir (LEF). Bu ajanlar, önceki intolerans, hamilelik veya diğer faktörler nedeniyle MTX veya LEF'nin kontrendike olduğu hastalarda MTX veya LEF olmadan kullanılabilir. JAK inhibitörleri, küçük moleküldür dolayısıyla anti-ilaç antikor gelişme ihtimali son derece düşüktür bu nedenle sıklıkla monoterapi olarak kullanılır. Birkaç çalışma, JAK inhibitörü monoterapisi ile bu popülasyonda iyi etkinlik göstermiştir. Tocilizumab monoterapisi, kombinasyon tedavisine kıyasla daha az radyografik koruma sağlamasına rağmen, düşük anti-ilaç antikor oluşumu sıklığı nedeniyle benzer klinik etkinlikle sıklıkla kullanılmaktadır.

Daha da önemlisi, bDMARD'lerin hiçbirini birbiriyle birlikte kullanamayız. Benzer şekilde bir bDMARD'si de bir tsDMARD (örneğin; bir JAK inhibitörü) ile birlikte kullanamayız.

Yaş, tıbbi öykü ve hastalık aktivitesindeki farklılıkların mevcut bDMARD'lerin güvenlik ve etkinliğine olumsuz etki edeceği göz önünde tutulmalıdır.

Rituximab, sık ilaç uygulamasının sorunlu olabileceği hastalarda veya romatoid faktör ve anti-sitüline peptid antikorları olan hastalarda tercih sebebi olabilir.

• **Oral ajan tercihi:** Oral olarak uygulanan tedavi seçenekleri arasındaki seçim, önceki ilaç kullanımına, yaşa ve kardiyovasküler riske bağlıdır. Oral uygulama yolunu tercih eden hastalarda, biyolojik kullanmadan bir JAK inhibitörü veya üçlü tedavi (MTX + SSZ + HCQ) tercih edilebilir.

JAK inhibitörleri randomize çalışmalarda RA'lı hastalarda bDMARD'ler ile benzer enfeksiyon ve genel mortalite oranları elde edildiyse de kardiyovasküler risk faktörleri olan 50 yaş ve üzeri RA hastalarda FDA tüm JAK inhibitörlerinin sadece csDMARD eksik yanıt verenlerde TNF inhibitörlerinden sonra kullanılmasını tavsiye etmiştir.

Bu FDA uyarısı ışığında, bu yüksek riskli popülasyonda bir JAK inhibitörü yerine üçlü tedavi daha uygun olacaktır.

• **Başlangıç TNF inhibitörü ile ciddi advers olay veya birincil yetersiz yanıt:** Ciddi bir advers olay (FDA tarafından tanımlandığı gibi) yaşayan hastalarda ve başlangıç yanıtı çok az olan veya hiç olmayan hastalarda da (birincil yetersiz yanıt) başka bir bDMARD veya tsDMARD (JAK inhibitörü) tercih edilebilir.

FDA'nın ciddi bir olumsuz olay tanımı:

• Bir tıbbi ürünün kullanımıyla ilişkili, yaşamı tehdit eden bir olay,

• Hastaneye yatış,

• Hastanede kalış süresinin uzaması,

• Sakatlık veya kalıcı hasar,

• İlaç kullanan ebeveynin çocuğunda doğuştan bir anormallik veya bir sakatlık ile sonuçlanan olumsuz olay.

• **Konvansiyonel biyolojik olmayan üçlü DMARD tedavisinin önceden kullanılmaması:** MTX artı anti-TNF tedavisine başlanmadan önce üçlü tedavinin konvansiyonel DMARD uygulanması, biyolojik tedaviye geçişin etkili bir alternatiftir. Dirençli olgularda üçlü tedavi kombinasyonu önemli bir iyileşme sağladığı da gösterilmiştir.

• **Seropozitif ve seronegatif hastalar:** Romatoid faktör veya anti-sitüline peptid antikorları için seropozitif hastalarda, rituksimab ve abataceptin yanı sıra tofasitinib, seronegatif hastalardan daha etkili bulunmuştur. IL-6 reseptör antikorları ve tsDMARD denemelerinin çoğu analizi, seropozitif ve seronegatif hastalarda benzer yararlar göstermiştir.

Sonuç olarak dirençli RA'lı hastalarda bütün grup ilaçlar hastanın bireysel özellikleri de göz önüne alınarak kullanılmak zorunda kalınabilir. En önemli husus bu sürede hekimin hastanın ilaç toksisitetlerine ve enfeksiyonlarına karşı korunmasında dikkat göstermesi kuralları zorlamaması, sabırlı davranması ve bu hastalarda pek çok komorbid durumun da olabileceğini unutmaması olacaktır.

KÖ-003

Paraneoplastik romatolojik hastalıklar

Emel Örgü Gönüllü

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

Romatolojik hastalıklarla ilişkili ve romatolojik hastalıkları taklit eden birçok hastalık ve semptom vardır. Hastalarda özellikle romatolojik bir tanı konulmadan önceki, ilaç reaksiyonlarının, enfeksiyon hastalıklarının, malign hastalıkların ayırıcı tanısının yapıldığı dönem çok zorlayıcı bir dönemdir. Hastanın çok dikkatli değerlendirilmesi ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Bu ayırıcı tanı sürecinde diğer önemli bir klinik durum ise paraneoplastik romatolojik hastalıklardır.

Paraneoplastik sendromlar, direkt olarak tümör veya metastazına bağlı olmayan, hormon ve sitokin gibi solubl faktörlerin aracılık ettiği ya da tümör hücrelerine karşı geliştirilen humoral veya hücrel immün mekanizmalar sonucu ve sıklıkla malignitenin yerinden uzak yerde oluşan hastalıklar veya semptomlardır. Genelde malignite tanısından önceki 2 yıl içinde ortaya çıkarlar. Eklem, fasya, kas, damar, kemikleri etkilerler. Bir durumun paraneoplastik olması tümör hücrelerinin ortamdaki cerrahi, kemoterapi ya da radyoterapi ile kaldırıldıktan sonra tüm semptomlarda hızlı bir düzelmenin gözlenmesiyle gösterilir.

Paraneoplastik romatolojik hastalıklara yaklaşımda romatoloji ve onkoloji bölümlerinin işbirliği başta olmak üzere etraflı,

multidisipliner, kişiselleştirilmiş yaklaşımla beraber uygun zamanda uygun tedavinin planlanması önerilmektedir.

Hastaların büyük kısmı romatolojik tedaviye ya yanıt vermez ya da minimal yanıt verir. Paraneoplastik romatolojik hastalığı düşündüren başlıca bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir. En sık rastlanılan paraneoplastik romatolojik hastalıklar hipertrofik osteoartropati, seronegatif poliartrit, enflamatuvar miyozit, paraneoplastik eozinofilik fasiit, paraneoplastik lupus-benzeri sendrom, rekküren polikondrit, pannikülit, eritema nodosum, Raynaud fenomeni yer almaktadır (Tablo 2).

Paraneoplastik sendrom, birçok klinikopatogenik hastalığı kapsamaktadır ve klinik heterojenite ve sıklıkla net bilinmeyen patojenik yollarla nedeniyle sınıflandırma oldukça zordur. Tümör hücreleri tarafından hormon, sitokin ve enzimler gibi bazı aktif maddeler salgılanmakta, organ, eklem ve kasları etkileyen enflamatuvar süreçleri etkilemektedir. Diğer yandan neoplastik hücelere karşı gelişen immünolojik reaksiyon fizyolojik antijenlerle çapraz reaksiyona neden olmaktadır. Onkoromatoloji malign hastalıklar üzerinde çalışan disiplin ile romatolojik hastalıkları çalışan disiplinin işbirliği içinde çalışma alanıdır. İki uzmanlık alanı arasında birçok birleşim alanı vardır. İlk ana alan romatolojik hastalıkların seyrinde görülen kas iskelet sistemi hastalıklarıdır. İkinci ana alan ise malign hastalıkların seyrinde görülen kas iskelet sistemi hastalıklarıdır. Tıbbın multidisipliner doğası gün geçtikçe daha fazla önem kazanmıştır. Bu romatoloji ve onkoloji için de geçerlidir.

Tablo 1. Paraneoplastik romatolojik hastalığı düşündüren bulgular

Malignte öyküsü, ailede malignte öyküsü, karsinojene maruziyet
50 yaşın üzerinde başlaması
Ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi konstitusyonel bulguların olması
Hızlı başlayan tipik olmayan enflamatuvar artrit
Paraneoplastik semptomlarla malignte tanısı arasında yakın zamansal ilişki
Kemik ve eklemlerde metastaz olmaması
RF, sinovyal sıvı kültür sonucu ve sinovyal sıvı kristal analizinin negatif olması
Konvansiyonel medikal tedaviye zayıf yanıt
Altta yatan malignitenin tedavisiyle semptomların düzelmesi
Tümör nüks ettiğinde paraneoplastik semptomların tekrarlaması

Tablo 2. Paraneoplastik romatolojik hastalıkların sınıflandırılması

Artiküler	Hipertrofik osteoartropati, karsinom poliartriti, amiloid artrit, sekonder gut, relapsing polikondrit, benign ödematöz polisinosit (RS3PE), erişkin still hastalığı, sakroiliit
Müsküler	Dermatomiyoit, polimiyoit, nekrotizan miyopati, inkluzyon cisim miyoziti, Lambert-Eaton miyastenik sendrom, miyastenik sendrom
Kutanöz	Palmar fasiit ve artrit, pannikülit ve artrit, eritema nodosum, eozinofilik fasiit, skleroderma benzeri sendromlar, osteosklerotik miyelom, polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal protein (POEMS), GPA
Vasküler	Paraneoplastik vaskülit, GPA, Raynaud sendromu, digital gangren, eritromelalji
Diğer	Refleks sempatik distrofi sendromu, Jaccoud artropati, Lupus-like sendrom, relapsing polikondrit, multisentrik retikülohistiositosis, piyojenik artrit, onkojenik osteomalazi

KÖ-004

Geç başlangıçlı romatoid artrit

Gökhan Sargın

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Aydın

Romatoid artrit (RA), otoimmün, enflamatuvar ve multisistemik bir hastalık olup ana bulgusu kronik, simetrik, destrüktif poliartrittir. Yaşlı RA popülasyonu geç başlangıçlı hastalar ve genç başlangıçlı hastaların yaşlanması ile oluşan hastalar oluşturmaktadır. Geç başlangıçlı RA, tüm RA olgularının yaklaşık olarak %10-33'ünü temsil etmektedir. RA'da uygunsuz hızlanmış bir immün yaşlanma olup bu olay süreden bağımsız olarak hastalığın erken dönemlerinde görülmektedir. Yaşlanma ile birlikte T-hücre üretimi azalmakta, self tolerans azalmakta ve otoimmüniteye yatkınlık meydana gelmektedir. Geç başlangıçlı RA akut başlangıç, polimiyalji romatika benzeri semptomlar, büyük ve proksimal eklem tutulumu, daha az romatoid faktör pozitifliği ve daha kötü fonksiyonel seyir ile erken başlangıçlı RA'dan ayrılmaktadır. Bu hastalarda IL-6 düzeyleri CRP ve polimiyalji romatika benzeri semptomlar ile, TNF-alfa düzeyleri ise anti-citruline protein antikor pozitifliği ve yapısal semptomlar ile koreledir. Yaşlı RA hastalarında yüksek hastalık aktivitesi ve uzun süreli hastalık geriatrik sendrom gelişimi için risktir. Yaşla birlikte artan sedimantasyon düzeyleri DAS-28'in yanlış yorumlanmasına yol açabilir. Bu hastalarda depresyon, kognitif bozukluk, düşmeler sık olup ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, enfeksiyon ve maligniteler başlıca komorbiditeler olarak sıralanmaktadır. Çok sayıda komorbidite tedaviye düşük yanıt ve mortalite ile ilişkilidir.

Tedavi genç hastalara benzer ve etkili bir şekilde yapılmalıdır. Polifarmasi, ilaç etkileşimleri ve advers olaylar yaşlı hastalarda tedavi optimizasyonunu zorlaştırabilir. Yaşlı hastalarda yüksek doz steroid kullanımı kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskini artırmaktadır. Bu nedenle, steroid ihtiyacını azaltan ve fonksiyonel durumu düzelten ilaçlar kullanılmalıdır. Hidroksiklorokin yaşlı grupta en az toksik DMARD'dir. Yaşa bağlı renal klirensin azalmasından dolayı bu hastalarda düşük dozda metotreksat etkili olabilir. TNF inhibitörlerinin etkinliği ise genç RA hastalarına benzerdir. Tosilizumab alan hastalarda genç hastalara göre daha düşük klinik yanıt ve remisyon elde edilmiştir. Rituksimab için de tüm yaş gruplarında benzer klinik yanıt elde edilmiştir. Her ne kadar DMARD'lerin güvenliği yaşlı ve genç hastalar arasında farklı olmasa da immün yaşlanması nedeniyle enfeksiyonlar açısından dikkatli olunmalıdır. Yaşlı hastalarda komorbiditeler, polifarmasi ve bilişsel bozukluk nedeni ile risk profil iyi değerlendirilmelidir. Aynı zamanda dikkatli ilaç seçimi, doz ayarlaması ve hastalığın yakın takibi önemlidir.

KÖ-005

JAK kinaz inhibitörleri kullanımı

Sevinç Can Sandıkçı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bölümü, Ankara

Janus kinaz (JAK) inhibitörü (JAKi) ilaçlar JAKinib'ler olarak da bilinirler. Bir ya da daha fazla JAK enziminin inhibisyonu, JAK/signal transducer and activator of transcription (STAT) sinyal yolunun blokajı ve sitokin salınımının engellenmesini sağlayan ilaçlardır. JAK-STAT sinyal ileti yolu, sitokinlerin hücre membranında yer alan reseptörlerine bağlanması ile oluşan sinyalin hücre çekirdeğine ulaşarak gen ekspresyonuna neden olur.

Şu anda bilinen dört tane JAK proteini JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 (Tyk2) ve yedi tane STAT molekülü vardır. Bunlar bir sitokin (özellikle IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-17 ve IL-21) reseptöre bağlandığında hücre içi sinyal devamlılığı için beraber çalışırlar. Birçok fizyolojik yolakta JAK ve STAT'ler kritik rolü vardır. Hücre sağkalımını, proliferasyonu ve diferasyonu ile hücrelerin patojenik aktiviteye karşı dirençlerini düzenlerler. Sitokinlerin farklı hücre tipleri üzerindeki çeşitli etkileri nedeniyle, JAK'leri bloke etmek birçok immün hücreyi de etkileyecektir.

Romatoid artrit, psöriatik artrit, psoriasis, ankilozan spondilit, ülseratif kolit, alopesi areata, atopik dermatit, vitiligo, polisitemi vera (ruxolitinib), myelofibrozis (ruxolitinib), graft versus host hastalığı (ruxolitinib), hemofagotik lenfositiozis (makrofaj aktivasyon sendromu), severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) JAK inhibitörlerinin kullanım alanlarıdır.

Tofasitinib

Spesifik olarak JAK'lere karşı geliştirildiği için hedefe yönelik sentetik hastalık modifiye edici ilaç (tsDMARD) olarak adlandırılır. Tofasitinib, seçici olmayan birinci nesil bir JAKi'dir. JAK1, JAK2, JAK3 ve daha az ölçüde TYK2'yi inhibe ederek etki eder. Tofasitinib, günde iki kez 5 mg'lik bir dozda ya da 11 mg tek doz olarak oral olarak uygulanır. Pik plazma konsantrasyonuna 0,5-1 saat sonra ulaşır ve net biyoyararlanımı %74'tür. Tofasitinibin güvenliği diğer biyolojik ajanlara benzer görünmektedir. Enfeksiyon riskinde artma, karaciğer fonksiyon testi anormallikleri, nötropeni, lenfopeni, hiperlipidemi, serum kreatinin artışı görülebilir.

Barisitinib

Esas olarak JAK1 ve JAK2 ile birlikte JAK3'e minimal bir bağlanma gösterir. Günlük 4 mg doz da oral olarak verildiğinde, uygulamadan iki saat sonra inhibisyon zirve yapar ve 24 saat sürer. RA hastalarında ilaç hızla emilir ve zirveye ulaşma süresi (Tmaks) 1,5 saattir ve ortalama yarılanma ömrü 12,5 saattir. Barisitinibin yan etki profili, tofasitinib ile büyük ölçüde benzer görünmektedir. Osteoblastlarda nükleer faktör-B ligandının (RANKL) reseptör aktivasyonunun ekspresyonunu baskılayarak osteoklastogenezini de inhibe edebileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla subkondral kemik erozyonları yapılabilir.

Diğer JAK inhibitörleri

Upadacitinib

Upadacitinib, JAK1 seçici inhibitörü olarak geliştirilmiştir. Metotreksata yeterince yanıt vermeyen veya intoleransı olan orta ila şiddetli aktif RA'lı erişkinler için günde bir kez 15 mg'lik dozda onaylanmıştır.

Filgotinib

JAK1 inhibitörüdür ve sınırlı bir toksisite sağlayabilir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada 200 mg/gün dozun en etkili olduğu tahmin edilmiştir.

Ruxolitinib

JAK1/2 inhibitörü olup, bazı otoimmün hastalıklarda test edilmiştir. Miyelodisplazi tedavisi için onaylıdır. RA ile yapılan çalışmaları yan etki nedeni ile kesilmiştir.

Pefisitininib: Pan JAKinib'tir.

Desertonib: JAK3 seçici inhibitördür.

KÖ-006

TNF-alfa, IL-1 ve IL-6: Benzerlikler ve farklılıklar

Nazife Şule Yaşar Bilge

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Sitokinler immün sistemde hücreler arası iletişimi sağlar. İlk kez 1980'lerde tanımlanmıştır ve 150'den fazla sitokin mevcuttur. TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 majör proenflamatuvar sitokinler olarak adlandırılır. Proenflamatuvar sitokinler enflamatuvar durumlarda sentezlenirler; TNF-alfa sentezi 1 saat içinde artmaya başlarken IL-1 ve IL-6 birkaç saat içinde sentezlenmeye başlar. Fare deneylerinde TNF-alfa'nın IL-1 ve IL-6 sentezini artıran bir sitokin kaskadını başlattığını düşündüren bulgular saptanmıştır.

TNF-alfa, enflamasyon, immün yanıt, hücre yaşamı ve apoptozla ilgili genleri içeren bir süper aileye dahildir ve RA patogenezinde rol oynayan anahtar bir pro-enflamatuvar sitokindir. Sinovial makrofajlar tarafından membrana bağlı olarak üretilir. IL-1 ve TNF'nin benzer aktiviteleri vardır; sitokin salınımını, adezyon moleküllerinin salınımını ve hücre proliferasyonunu artırır. TNF'nin deneysel hayvan modellerinde enflamatuvar artrit sebebi olduğu gösterilmiştir ve RA hastalarında TNF inhibisyonu eklem hasarını önler. TNF ve diğer anti-sitokin tedavilere hasta yanıtındaki değişkenlik klinik bulgulardaki benzerliğe rağmen hastalığın ortaya çıkışında rol oynayan mekanizmalardaki değişkenliği gösterir. TNF inhibitörlerine yanıt vermeyen bazı hastalar IL-6 reseptör blokajı yapan ajanlara iyi yanıt vermektedir ve bu da RA'nın kompleks patogenezinin bir göstergesidir.

IL-1, ilk kez 1977'de tanımlanmıştır ve 2 izoformu vardır; IL-1-alfa ve IL-1-beta, her ikisi de aynı reseptör üzerinden etki ederler, IL-R1. IL-1-alfa sağlıklı bireylerin epitelyal ve mezenkimal hücrelerinde bulunur. IL-1-beta patolojik süreçlerde yer alır ve sistemik enflamatuvar hastalıklarda daha önemlidir.

İnflamazomlar tarafından aktive edilen caspase enzimleri sayesinde aktif forma dönüşür. RA eklemünde sinovial makrofajların büyük kısmı IL-1 β eksprese eder. Sentezlenen IL-1, fibroblast proliferasyonunu indükler, sinovial hücrelerden IL-6, IL-8 ve GM-CSF sentezini uyarır, kollajenaz ve PG salınımını artırır. RA hastalarının plazma ve sinovial sıvılarında IL-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir ve endojen IL-1R antagonisti bu artmış aktiviteyi dengeleyememektedir ancak IL-1'in RA'nın klinik bulgularının ortaya çıkmasında etkisi sınırlıdır. IL-1 romatoid eklemlerde gösterilmiş olmasına rağmen tedavide IL-1 blokajı yapan ajanlar TNF inhibitörleri ile yapılan kombinasyonlarda bile etkili olmamıştır. IL-1, RA patogeneğinde yer alır ancak asıl otoenflamatuvar hastalıkların patogenezi ve tedavisinde kilit rol oynar. Ateş ve yanında sistemik enflamasyondan sorumludur. Özellikle seröz membranlar, SSS ve konjunktivanın hedef olduğu sistemik enflamasyona sebep olur.

IL-6, ilk kez 1986'da tanımlanmıştır. T-hücreleri, monositler ve fibroblast benzeri sinovial hücreler tarafından sentezlenen kompleks bir moleküldür. RA patogeneindeki rolünün yanı sıra immün yanıt, enflamasyon ve kemik metabolizması gibi fizyolojik süreçlerde de yer alır. Treg, Th17 ve Tfh hücrelerini regüle eder. RA patogeneğinde önemli yeri olan VEGF ekspresyonunu da, IL-1-beta ve TNF ile sinerjistik etki göstererek artırır. IL-6 ile akut faz reaktanları arasında çarpıcı bir ilişki vardır. RA hastalarının sinovial sıvılarında veya sinovial hücre kültürlerinde yüksek düzeyde IL-6 saptanmıştır. IL-6 reseptör blokajı yapan monoklonal antikorlar RA hastalarında TNFi benzeri etki göstermektedir. IL-1-beta ve TNF IL-6 transkripsiyonunu indükler. Sinovial fibroblastlar tarafından TNF-alfa etkisi ile artmış IL-6 salınımı RA patogeneindeki önemli noktalardan biridir. IL-6 düzeyleri, CRP düzeyleri ve hastalık şiddeti ile direkt ilişki gösterir. IL-6 knock out farelerin kollajen induced artrite dirençli olduğu ve serum TNF düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir. RA hastalarında artmış IL-6 aktivitesi sinovial enflamasyon ve otoantikör oluşumu ile ilişkilidir. Tocilizumabın etkinliğinin araştırıldığı 6 aylık bir çalışmada MR sonuçları enflamasyonun azaldığını göstermiştir. Sinovial biyopsi örnekleri tedavi sonrası IL-6R, kemokinler ve T-hücre aktivasyonu ilişkili gen ekspresyonunun azaldığını göstermiştir.

KÖ-007

Leflunomid

Melike Ersoy

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Muğla

Leflunomid (LEF); başlıca romatoid artrit (RA) tedavisinde kullanılan bir isoxazol derivativesidir. Gastrointestinal sistemde hızla emilerek pirimidin sentezini inhibe ederek, immünmodülatör ve immünoşüpresif etkilerini gösterir.

Etki mekanizması

LEF gastrointestinal sistemde absorbe olduktan sonra aktif metaboliti olan teriflunomid (A771726) dönüşür. LEF'nin ana moleküler hedefi mitokondriyal bir enzim olan ve pirimidinlerin

de novo sentezinde rol alan dihidroorotat dehidrogenaz (DHODH) enzimidir. DHODH enziminin inhibisyonu immün sistemin değişik basamaklarını (T-hücreleri, B-hücreleri, nükleer faktör kappa B aktivasyonu ve ekspresyonu, tümör nekrozis faktör α üretimi) etkiler ve pirimidin sentezi inhibe olur. Pirimidin inhibisyonunun, LEF'nin antienflamatuvar ve immünmodülatör etkisinde primer rol oynadığı düşünülmektedir.

LEF'nin aktif metaboliti olan teriflunomid serum yarı ömrü yaklaşık 15 gündür. Ancak enterohepatik resirkülasyona katıldığından yaklaşık 2 yıl boyunca bu aktif metabolitin plazma düzeyi 0,02 mg/L'nin üzerinde saptanabilmektedir. Teriflunomidin vücuttan eliminasyonu böbrekler ve gastrointestinal sistemden eşit oranda olmaktadır.

LEF günlük olarak ağızdan alınır. Erken dönem klinik çalışmalarda 3 gün boyunca 100 mg/gün yükleme dozu önerilmiştir. Yükleme dozu uygulamalarında özellikle GIS yan etkileri daha sık ortaya çıkmaktadır. Güncel kullanımı 20 mg/gün dozunda olup, GIS intoleransı olan ya da metotreksat (MTX) ile birlikte kullanımı halinde doz 10 mg/gün dozuna düşülebilir. Renal yetmezlikte kullanımı ile ilgili kısıtlı veriler bulunmaktadır. LEF'nin yüksek oranda protein bağlama özelliği nedeniyle peritoneal diyaliz ya da hemodiyaliz ile uzaklaştırılmadığı yönünde çalışmalar mevcuttur.

Endikasyonları

Leflunomidin 1998 yılında FDA tarafından RA tedavisinde kullanımı onaylanmış olup, hem Avrupa (EULAR) hem Amerika Romatoloji Dernekleri'nin (ACR) kılavuzlarında RA tedavisinde MTX uygun olmayan hastalarda ilk seçenek tedavi olarak yer almıştır.

2017'de yapılan bir metaanalizde 6 çalışmada toplam 1,984 hastanın 986'sı 20 mg/gün LEF ve 998'i 7,5-20 mg/hf MTX alan toplam 1,984 RA hastası incelenmiş olup, DMARD naive hastalarda hem MTX hem LEF benzer oranlarda etkinlik, tedaviye devam oranları göstermiş ve her iki ilaç da aktif RA hastalarında ilk seçenek olarak tercih edilebileceği tartışılmıştır.

Yine EULAR 2019 kılavuzunda psoriatik artrit tedavisinde poliartiküler ya da oligo-monoartiküler tutulumu olup, kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda her ne kadar deri bulgularına etkisi kısıtlı olsa da LEF tedavisinin tercih edilebileceği önerilerde yer almıştır.

LEF tedavisinin dev hücreli arterit (DHA), Takayasu arteriti (TA), juvenil idiyopatik artrit (JIA), sistemik lupus eritematozus (SLE), IgG4 ilişkili hastalıkta kullanılabileceğine dair yayınlar da bulunmaktadır.

Yan etkileri

LEF tedavisi kullanılan hastalarda çeşitli sistemik yan etkiler görülebilmektedir:

Gastrointestinal: Diyare ve bulantı hastaların %10-15'inde görülebilmektedir. Bu yan etkiler ilacın kesilmesine neden olabilecek ciddiyette olabilmektedir. Yükleme dozu uygulanan hastalarda diyare daha ciddi klinik tablo olarak karşıya çıkabilmektedir.

Hepatik: Karaciğer fonksiyonlarında (KCFT) 3 kate varan artışlar %13 oranında görülebilmektedir. Özellikle MTX ile birlikte kullanımında hastaların yakın KCFT monitörizasyonu önerilmektedir.

Hipertansiyon: Özellikle NSAID kullanımı ile birlikte düşük oranda da olsa hastalarda artmış hipertansiyon (HT) riski gösterilmiştir.

Pulmoner: LEF kullanımı ile interstisyel akciğer hastalığı ve pnömonitis olguları bildirilmiştir. Özellikle akciğer tutulumu olan hastalarda LEF kullanımında kaçınılması önerilmektedir.

Nörolojik: LEF kullanımı ile periferik nöropati raporlanmıştır.

Dermatolojik: Hastaların %10-15'inde raş ve alopesi görülebilmektedir.

Hematolojik: Özellikle MTX kullanımı ile birlikte lökopeni sıklığı artmaktadır. LEF, MTX'in kemik iliği toksisitesini artırarak, pansitopeniye neden olabilir. Yine LEF kullanımı warfarin etkisini artırabilmektedir.

Kontrendikasyonları

LEF kullanımı gebelerde ve laktasyonda kontrendikedir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik dışlandıktan sonra başlanmalı ve uygun kontrasepsiyon yöntemleri önerilmelidir. Gebelik planlayanlarda serum konsantrasyonu <0,02 mg/L düzeyine düşene kadar ilaca ara verilmelidir. İlaç kullanımı esnasında gebelik olması halinde ilacın hızlı eliminasyonunu sağlamak için kolestimamin tedavisi uygulanır. Kolestimamin; safra tuzlarına bağlanarak ilacın enterohepatik resirkülasyonuna engel olur. On bir gün boyunca günde 3 defa 8 gr kolestimamin uygulanır. Serum konsantrasyonu 14 gün ara ile ölçülerek ardışık 2 defa <0,02 mg/L olduğu gösterilmelidir. Kolestimamine alternatif olarak aktif kömür tedavisi de ilaç eliminasyonunda kullanılabilir.

Canlı aşı uygulanacak hastalara LEF başlanmamalıdır.

Yine leflunomidin halihazırda karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlanmaması önerilmektedir.

KÖ-008

Romatoloji bakış açısıyla immün check point inhibitörleri

Mehmet Engin Tezcan

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Romatoloji Kliniği, İstanbul

İmmünoterapi, immün sistemin kanser ile savaşması için aktive edilmesidir. Non-spesifik immün aktivasyon, adoptif hücre transferi, aşılardan ve son olarak da immün check point inhibitörleri tedavide kullanılmaktadır. Tümör hücreleri, çevre dokulardan farklı özellikler göstermektedir. Treg hakimiyetinin olduğu ve TGF-beta gibi immün sistemi baskılayan sitokinlerin hakimiyetinin gözlemlendiği, immün açıdan tolerejenik bir ortamdır. Bu yüzden anti-tümör immünitesi yetersiz kabul edilmektedir. Immüne check point inhibitörleri, inhibitör sinyalleri azaltarak veya yardımcı sinyalleri artırmak suretiyle anti-tümör aktiviteyi artırmaktadır. Ana olarak CTLA-4, LAG-3, TIM-3, KIR ve PD-1 kontrol yolaklarını etkileyen tedavi seçenekleri günümüzde kullanılmaktadır. Esas olarak immün sistemin aktive etmeleri nedeni ile yan etki olarak oto-immün hastalıklara da yol açabilmektedirler. Bu yan etkiler, genelde tedavinin başlamasını

takiben, 2 ila 16. haftalar arasında en sık gözlenmektedir. Treg baskılanması ve T-hücre aktivasyonu yan etkilerin patogenezinde rol oynamaktadır. Her organ tutulabilmektedir. Romatolojik açıdan en sık yan etki, yaklaşık üç hastadan birinde gözlenen artraljidir. Bunun yanında artrit, vaskülit, miyozit diğer sık görülen romatolojik bulgulardır. İmmün check point inhibitörleri ile relaps da gözlenebilmektedir. Relapslar en sık romatoid artrit, psoriatik artrit başta artrit semptomunda tespit edilmektedir. Tedavide mevcut semptomların kanser progresyonundan ayırt edilmesi öncelik kazanmaktadır. Artraljisi olan hastada non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar önceliklidir. Artrit veya dirençli artraljide semptomu kontrol edecek, en düşük dozda steroid tercih edilebilir. Tedavinin yetersiz olduğu durumda da klasik sentetik DMARD tedavileri kullanılabilir. TNF gibi ileri tedavilerin başlanması ile tartışmalıdır. İlaç kesme, tümörün evresi ve progresyon riski ile romatolojik bulgunun şiddeti ve tedavisinin getirdiği risk karşılaştırılarak karar verilebilir. Hayatı tehdit eden miyozit gibi durumlarda ilacın kesilmesi uygun olacaktır.

KÖ-009

Mukopolisakkaridozlar

Gözde Yıldırım Çetin

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Mukopolisakkaridozlar (MPS) glikozaminoglikanların (GAG) metabolizması ile ilgili enzimlerdeki bozukluklar sonucu oluşan heterojen lizozomal depo hastalıklar (LDH) grubudur. GAG'ler bağ dokunun önemli bir yapıtaşdır. Bunlardan başlıcaları; kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat, dermatan sülfat, heparan sülfat ve hyaluronik asittir. Bu yapıtaşları kıkırdak, kemik, kan damarları, kalp kapakları, deri, tendon ve kornea gibi dokuların temelini oluşturmaktadır. Ayrıca daha az düzeyde olmakla birlikte beyin ve karaciğerde de bulunmaktadır. Çeşitli enzim eksiklikleri ile GAG'ler yıkılamamakta ve lizozomlarda birikmektedir ve kendine has klinik özellikleri ortaya çıkar. GAG'ler bu dokuların yapıtaşını oluşturdukları için enzim eksikliğinin çeşidine göre çok çeşitli klinik manifestasyonlar ile kliniğe gelmektedir. Multisistemik tutulumlu, heterojen ve zengin bulguları olan komplike bir hastalıklar grubudur.

MPS'ler enzim eksikliğinin çeşidine göre biyokimyasal olarak farklılaştırılır ve MPS I ile MPS IX (MPS V ve MPS VIII hariç) olarak adlandırılan 7 tipte sınıflandırılabilir ve bazı tipler ayrıca alt tipler olarak kategorize edilir. Toplamda, MPS 11 tip ve alt tip olarak sınıflandırılır. MPS'nin başlıca klinik özellikler esas olarak nörolojik semptomlar, yüz dismorfizmi, kalp ve kapak hastalıkları, iskelet disfonksiyonu, solunum problemleri ve oküler bozukluklardır.

Genel olarak MPS'lerin klinik özelliklerini özetleyecek olursak; MPS I,II,VII yumuşak doku tutulumu, iskelet tutulumu ve nörolojik tutulum ile gider. MPS VI yumuşak doku ve iskelete tutulumu ile gider. MPS IV ağırlıklı olarak iskelet tutulumu, MPS III ise ağırlıklı olarak nörolojik tutulum ile seyredir.

Hurler sendromu: MPS IH alfa-L-iduronidaz eksikliğiyle dermatan sülfat (DS) ve heparan sülfat (HS) birikmesi ile oluşur. Otozomal resesif geçişlidir. İnsidansı yaklaşık olarak 1/100000'dir. Bu grup hastalık içerisinde en ciddi ve en hızlı ilerleyen formudur. Genelde 10 yaşına gelindiğinde ölüm gerçekleşir. Doğumda çocuk normal görünümündedir. Ancak ilerleyen süreçte progresif demans gelişir. İlk yılda kaba yüz görünümü ve geniş burun köprüsü gelişir. Düz orta yüz dikkat çekicidir. Altı ay ile 2 yaş aralığında gelişme geriliği başlar ve bu dönemde kronik burun akıntısı dikkat çekici bir bulgudur. Yine bu dönemde koyu salgılar nedeni ile tekrarlayan kulak, sinüs ve akciğer enfeksiyonları siktir. Hızla büyüyen kafatası, kalp yetmezliğinin gelişmesi, hernilerin olması ve vertebralarda gibus deformitesinin gelişmesi bu hastalık açısından şüphe uyandıranı gereken bulgulardır. İlerleyici hava yolu tıkanıklığı, uyku apnesi yine önemli bulgulardır. Uyku apnesi bazen şiddetli olabilir ve sağ kalp yetmezliğine, pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Kardiyak olarak kardiyomyopati, endokardiyal fibroelastozis ve kapak yetmezlikleri (özellikle aort yetmezliği) gelişebilir. Damarlarda GAG'lerin depolanması sonucunda aortta düzensizlik ve koroner arterlerde daralma, tıkanıklık oluşabilir. Gibus deformitesi (dorsal kifoz) 1 yaş civarında ortaya çıkmaya başlar. Eklem sertliği tüm eklemlerde gelişebilmekte ve ilerleyici karakterde olma eğilimindedir. Özellikle kalça ekleminde artropati gelişebilmektedir. Elde parmaklarda fleksiyon kontraktürü, karpal tünel sendromu ile tipik olan pençe el deformitesi gelişebilmektedir. Odontoid displazi ve servikal C1-C2 subluksasyonu ile kord basısı ve ani ölüm gelişebilir. Tanımlayıcı klinik özellikleri; kaba yüz, makroskafosofali, sağittal suturlarda kalınlaşma, kornea bulanıklığı, hepatosplenomegali, umblikal herni, ve deride kalınlaşmadır. İskelette meydana gelen değişikliklere disostozis multipleks denir. Bunlar boy kısalığı, lomber lordozis, torakolomber eğrilik, eklemlerde sertlik, pençe eli deformitesi ve kalçalarda fleksiyon kontraktürüdür. İlerleyici demans, konvülsiyonlar, spastisite, tuzak nöropatileri, araknoid kistler, sensörinöral işitme kaybı, optik atrofi ve retinitis pigmentosa olabilir.

Scheie sendromu: MPS IS, Hurler sendromunun en hafif formudur. Alfa-L-iduronidaz eksikliği mevcuttur. Önemli bulguları; boy kısalığı, kaba yüz, disostozis multipleks, korneal opasite, retinada pigmentöz dejenerasyon, glokom, aort stenozu, aort yetmezliği, tuzak nöropatileri, sensörinöral işitme kaybı ve pakimenezittir. Hayat süreleri çok daha uzundur. Kliniğe en sık başvuru şekli eklem kontraktürü ve korneal bulutlanmadır. Korneal bulutlanma ve optik sinir basısı körlüğe kadar giden bir sürece neden olabilir. Bu hastalarda sıklıkla aort kapak patolojisi vardır ve sıklıkla aort kapak replasmanı ihtiyacı doğar.

Hurler-Scheie sendromu: (MPS I-H/S) bu iki hastalığın varyantlarından oluşmaktadır ve klinik ağırlıkta iki sendromun arasındadır. Kaba yüz Hurler sendromuna göre çok daha hafiftir. İlerleyici aşil tendonu kontraktürü nedeniyle bu hastalarda parmak ucunda yürüme görülebilir ve dikkat çekici bir özelliklidir. Bu hastalarda hepatosplenomegali çok ciddi boyutlara ulaşabilir ve solunum problemleri yaratabilir. Bu hastalarda kifoskolyoz ve spondilolizezis (vertebra subluksasyonu) sıklıkla gelişir. Servikal spinal kordda ilerleyici basıların oluşması dikkat çekicidir ve bu hastalarda zeka normal ya da normale yakındır. Yirmili yaşlarda kardiyak patolojilerden (özellikle aort ve mitral kapak yetmezliğine sekonder nedenler) ya da solunum yetmezliğinden kaybedilirler.

Hunter sendromu: MPS II sendromu lizozomal iduronidaz sulfataz eksikliği sonucu meydana gelir ve vücutta dermatan sülfat ile heparan sülfat birikimi meydana gelir. X'e bağlı resesif geçiş gösterir ve MPS'ler içerisinde X'e bağlı geçiş gösteren tek sendromdur. Bu özelliği nedeniyle çoğunlukla erkek hastaları etkilemektedir. MPS II, fenotipine göre, MPS IIA (şiddetli) ve MPS IIB (orta) olmak üzere iki türe ayrılabilir. MPS IIA, MPS IIB'den daha yüksek bir insidansa sahiptir. Klinik belirtiler çok değişkendir. Kısa boy kaba yüz gibi Hurler sendromuna benzer klinik özellikleri olsada daha hafif seyirlidir. MPS I-IH'ye benzer şiddetli formu olan MPS IIA hastaları hızla ilerleyen semptomlarla başvurur ve yaşamın ilk on yılında ölmeye eğilimindedir. MPS I-IH/S ve MPS IS'ye benzer olan MPS IIB orta formdaki hastalar daha uzun bir ömre sahiptir ve somatik bozulma daha yavaş ilerler. Bu hastaların ortalama yirmi yıllık bir yaşam süreleri vardır ve yalnızca daha hafif formlara sahip hastalar yetişkinliğe kadar hayatta kalabilir. Başlıca klinik bulgular; demans, boy kısalığı, deride tipik çakıl taşı görünümü, kaba yüz, hepatosplenomegali, umblikal herni ve disostozis multiplekstir. Özellikle skapula ve üst kol lateralinde görülen inci gibi papüler deri lezyonları bu formu diğerlerinden ayıran dikkat çekici bir özelliktir. MPS IIA'lı hastalar bilişsel bozukluk, hiperaktivite ve saldırganlık gibi ilerleyici merkezi sinir semptomları gösterirken MPS IIB'li hastalar normal sinir gelişimine sahip olabilir. Bu hastaların zekası normal ya da normale yakındır.

Sanflippo sendromu: MPS-III heparan sulfataz eksikliğinde tip A, N-asetil-a-D-glukozaminidaz eksikliğinde tip B, N-asetil-KoA asetiltransferaz eksikliğinde tip C ve N-asetilglukozamin-6-sülfat eksikliğinde tip D formu oluşmaktadır. Otozomal resesif geçiş gösterir. Klinik tablonun seyri değişkendir. MPS IIIA ve IIIB, klinikte IIIC ve IIID'den daha yaygındır. Klinik özellikler, farklı alt tipler arasında değişkenlik gösterir. İdiyopatik gelişimsel gecikme, bilişsel gerileme, hiperaktivite ve uyku bozukluğu olmak üzere progresif merkezi sinir sistemi disfonksiyonu bulguları, MPS III'ün öne çıkan klinik bulgularıdır. Mental retardasyon mevcuttur. Kaba yüz, hirsutizm, makroskafali, boy kısalığı başlıca özellikleridir. MPS III'te de somatik semptomlar mevcuttur ancak diğer tiplere göre daha hafiftir ve hastalar arasında heterojenite gösterir. MPS III'ün gelişimi, normal gelişim ile bir presemptomatik beklemeden sonra üç aşamadan oluşur. İlk aşama 1-3 yaşlarında başlayan (hafif fenotipli hastalarda daha sonra da ortaya çıkabilir), yavaşlayan veya gerileyen bilişsel bozulma ile karakterizedir. İlk olarak konuşmanın bozulması ile fark edilir ve buna davranışsal sorunlar eşlik eder. İlk zamanlarda fiziksel gelişim normal olabilir. İkinci aşamada ise ilerleyen bilişsel gerileme, uyku bozukluğu ve bariz davranış sorunları ile karakterizedir. Saldırgan davranışlar, davranış sorunları, hiperaktivite, endişeli davranış gibi otistik davranışlar ortaya çıkar. Bu semptomlar 3-4 yaşında ortaya çıkarken, hafif fenotipli hastalarda daha ileri yaşlarda kademeli bir ilerleme ve daha uzun sağkalmı olabilir. Üçüncü aşama ise genellikle genç yaşlarda başlar ve hareket kaybı sonucunda motor fonksiyonların bozulmasını ve davranışsal problemlerin kaybolmasını içerir. Bu aşamada şiddetli demans, spastisite ve yutma güçlükleri ortaya çıkmaya başlar ve sonunda hastaların yatağa bağımlı kalmasına veya vejetatif bir duruma girmesine neden olabilir. Genelde 20-30 yaşlarına kadar yaşarlar.

Morquio sendromu: MPS IV, N-asetilgalaktozamin-6-sülfat (GALNS) veya beta-galaktosidaz (β -GS) eksikliğine bağlı olarak

MPS IVA veya MPS IVB olarak alt gruplara ayrılır. MPS IVA'da GALNS eksikliği, kondroitin-6-sülfat (C6S) ve keratan sülfatın (KS) birikmesi ciddi klinik semptomlara neden olur. MPS IVB'de ise β -GS eksikliği sadece KS birikimi ile orta derecede bir fenotipe yol açar. Diğer türlerden farklı olarak MPS IV, hafif bilişsel bozukluk içerir ve zeka çoğunlukla normaldir. Ana klinik tutulum iskelet sisteminde. MPS IV genellikle 1-3 yaşlarında büyüme geriliği, kısa boyun, servikal omurilik kompresyonu, odontoid hipoplazi, hiper mobil eklemler ve anormal yürüyüş gibi iskelet dismorfisi ile başlar. Pektus karinatum ve genu valgum deformiteleri siktir. Disostozis multipleks erken yaşta başlar. Spondiloepifizeal displazi ve ağır vertebra yassılaşması vardır. Belirgin boy kısalığı, korneada hafif bulanıklık ve sensörinöral işitme kaybı vardır. Birçok eklemden ligament gevşekliği sonucu kaymalar oluşur. Odontoid proses hipoplastik olması ve çevre paraspinall ligamanların gevşek olmasından dolayı atlantoaksiyel subluksasyon ve servikal myelopatiler gelişmektedir. Tip A'da tip B'den farklı olarak enamel hipoplazisi görülür. Ölüm genelde kardiyak patolojiler ve solunum yetmezliğinden 3 ve 4. dekatlarda görülür. Çok hafif formlardaki hastalar 7. dekata kadar yaşayabilmektedir.

Maroteaux-Lamy sendromu: MPS VI, DS ve kondroitin-4-sülfatın (C4S) depolanmasına neden olan bir N-asetilgalaktozamin-4-sülfat (arilsülfataz-B) eksikliği ile giden sendromdur. GAG'lerin organlarda ve dokularda birikmesi ile multisistem tutulumlu klinik semptomlara ve yaşla birlikte ilerleyen bozulmaya yol açar. Klinik özellikler, başlangıç yaşı ve ilerleme hızı MPS VI'lı hastalar arasında farklılık gösterir, ancak genellikle hızlı ilerleyen ağır form (MPS VIA) ve yavaş ilerleyen orta şiddetli form (MPS VIB) olmak üzere ikiye ayrılır. MPS VIA semptomları hafiftir ancak cerrahi müdahale gerektiren ve ciddi morbiditeye neden olabilen kemik ve eklem deformiteleri gelişebilir. İskelet malformasyonu göze çarpan klinik bulgularındandır. Bu iskelet deformiteleri arasında disostozis multipleks, skolyoz, eklem sertliği, eklem kontraktürleri, pektus karinatum ve spinal kanal daralması bulunur. Pençe eli deformitesi ve atlantoaksiyel subluksasyon görülebilir. Diğer somatik özellikler kaba yüz, dil büyümesi, diş anormallikleri, hirsutizm, kornea bulanıklığı, umbikalik herni ve hepatomegalidir. MPS VI'lı hastalar genellikle düşük yaşam kalitesine sahiptir ve kalp ve kapak hastalıkları (özellikle mitral ve aort kapak bozuklukları, daha az sıklıkta da endokardial fibroelastozis görülür), pulmoner enfeksiyon veya solunum yetmezliği nedeniyle yaşamın ikinci on yılından önce ölürlür. Tedavi edilmeyen hastalarda obstrüktif uyku apnesi ve pulmoner hipertansiyon siktir. Mental retardasyon eskiden MPS VI ile ilgisiz kabul edilirdi, ancak yeni çalışmalar sonucunda MPS VI hastalarında hidrosefali, serebral atrofi ve düşük IQ dahil olmak üzere bazı merkezi sinir sistemi patolojileri tespit edilmeye başlanmıştır.

Sly sendromu: MPS VII, çok nadir görülen bir MPS türüdür. MPS VII'nin patolojisi, dokularda DS, HS, C4S ve C6S birikimine neden olan β -D-glukuronidaz enziminin eksikliğidir. MPS VII, fenotipik bir heterojenliğe ve MPS I ve II'ye benzeyen kısa boy, kaba yüz, kornea bulanıklığı, hidrosefali, iskelet deformasyonu ve kalp hastalıkları dahil olmak üzere çoklu sistematik klinik özelliklere sahiptir. Bununla birlikte, vücut sıvılarının birkaç dokuda anormal birikimi olan hidrops fetalis, MPS VII'nin ayırt edici bir özelliğidir. Başlangıç zamanı bebektikten çocukluğa kadar değişir, ancak çok az hasta yetişkinliğe kadar hayatta kalır. Hidrops fetalisli çoğu fetüs ölü doğar veya doğumdan kısa bir süre sonra

ölür. Bazı hastalar erken çocukluk döneminde klinik semptomlar göstermeye başlayabilir ve kısa bir yaşam beklentisine sahiptirler. Kardiyak patolojiler ve hava yolu tıkanıklığı, MPS VII'li kişilerde başlıca ölüm nedenleridir.

Natowicz sendromu: MPS IX, lizozomal enzimlerden hyaluronidaz eksikliğinin neden olduğu ve hyaluronan birikimiyle sonuçlanan son derece nadir bir MPS türüdür. Hyaluronan, hücre proliferasyonunu, göçünü ve farklılaşmasını modüle eden, hücre dışı su ve protein homeostazını düzenleyen, kıkırdak bileşiminde yer alan ve eklemlerde kayganlaştırıcı görevi gören yüksek moleküler ağırlıklı bir polimerdir. MPS IX'li ilk hasta 1996 yılında periartiküler yumuşak doku kitleleri, nodüler hiperplazi, kısa boy ve asetabular erozyonlarla tanımlanmıştır. 2011'de Imundo ve ark. juvenil idiyopatik artrit gibi bulgu veren, eklemlerle sınırlı bir fenotip ile başvuran Ortadoğu kökenli 3 kardeş tanımlamıştır. Hyaluronanın biyolojik işlevine göre MPS IX'de iskelet ve eklem belirtileri yaygındır. Diğer semptomlar arasında kısa boy, kistler, sık kulak enfeksiyonları ve yarı damak sayılabilir.

Tanı: MPS, erken başlangıçlı, fetal dönemden ergenliğe kadar değişen, kalıtsal, ilerleyici bir LDH'dir. MPS'li hastalar genellikle düşük bir yaşam kalitesine ve kısa yaşam beklentisine sahiptir ve zamanında tedavi gerektirir. Bu nedenle erken tanı önemlidir. Nadir görülen bir hastalıklar grubu olması nedeniyle MPS tanısı genellikle geri dönüşü olmayan klinik özellikler ortaya çıkıncaya kadar ertelenir. Bu nedenle, güvenilir tanı yöntemleri ile semptomlar ortaya çıkmadan önce tanı konulması, MPS'li hastalarda morbidite ve mortaliteyi iyileştirmek için zorunludur.

Şüphelenilen hastaların ve ailelerinin tıbbi geçmişine dikkat edilmelidir ve iyi bir öykü alınmalıdır. Çünkü MPS'ler otozomal resesif (MPS II X'e bağlı kalıtsal) kalıtım ile geçen hastalıklardır. Diğer aile üyelerinde benzer klinik semptomlar olabilir ve bu dikkatli öykü MPS tanısını koymada yardımcı olabilir. Klinik belirtiler, MPS'yi teşhis etmek ve MPS fenotiplerini ayırt etmek için çok önemli kanıtlardır. Başlangıç yaşı, semptomların kronolojik sıralaması, ilerleme hızı ve komplikasyonlar tanıya götüren temel bilgilerdir.

İlk aşamada idrarda total GAG miktarına bakılabilir. Elektroforez veya kromatografi ile GAG miktarı ölçülebilir. Spot idrarda bakılan GAG düzeyi yanlış pozitif sonuçlar verebilir ve bu açıdan dikkatli olunması gerekir. Testler sabah idrarından alınmalıdır.

Tanıda bir diğer yöntem enzim analizidir. Periferik kan lökositleri, fibroblastlar veya diğer doku hücrelerinde eksik olan enzim gösterilerek tanı konulabilir.

Şüphelenilen hastada mutlaka oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Korneal bulutlanma tanıya giden süreçte önemli bir bulgudur. Hasta aynı zamanda ekokardiografi ile kapak patolojileri, kardiyomyopati, kor pulmonale açısından değerlendirilmelidir. Karpal tünel sendromu, kord basısı, kominikan hidrosefali açısından mutlaka nörolojik değerlendirme gerekir. Boyun fleksiyon ve ekstansiyonda iken direkt grafiler çekilmeli ve odontoid hipoplazi varlığı taranmalıdır. Servikal, torakal ve lumbal iki yönlü direkt grafiler çekilerek vertebralarda kayma ve/veya kifoskolyoz varlığı taranmalıdır. Direkt grafi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi radyografik bulgular sıklıkla kullanılan tanı yöntemleridir. Karakteristik iskelet anomalilerine disostozis multipleks denir ve bu bulgular direkt grafide rahatlıkla

belirlenebilir. Kifoz, genellikle MPS'nin özellikle MPS IVA'nın ilk belirtisi olarak ortaya çıkar. Özellikle MPS I, II ve III hastaları beyin BT veya MRG'de belirgin olabilen merkezi sinir semptomlarına sahiptir. Tanı koymada bu tetkikler yardımcıdır. Polisomnografi ile uyku-apne bozukluğu ve odyometri ile işitme kaybı varlığı taranmalıdır.

MPS'lerin tüm tiplerinde prenatal tanı yapılabilmektedir. Bu açıdan enzim eksikliğinin gösterilebilmesi için en sık kullanılan yöntem koryonik villus örneklemesidir. Amniosentez ile kültür fibroblastlarında da enzim eksikliği taranabilir. Mutasyon analizi sık kullanılan bir yöntem olmamakla beraber sık görülen mutasyonların DNA analizi yapılabilir.

Kesin tanı, biriken GAG tipinin belirlenmesi için moleküler testlere dayanır ve genetik test yapılmalıdır. Spesifik lizozomal enzimlerdeki eksiklikler nedeniyle, GAG'ler çeşitli dokularda birikir ve idrarda kısmen atılır. İdrardaki GAG tipinin belirlenmesi, eksik olan enzimi ayırt etmeye yardımcı olabilir ayrıca şüphelenilen olgularda tarama testi olarak kullanılabilir. Ancak MPS hastaların çoğu erken evrelerde normal görüldüğünden ve idrardaki toplam GAG seviyeleri yanlış negatif sonuçlar nedeniyle normal olabileceğinden tanı sıklıkla gecikmektedir. Bu nedenle, MPS'yi zamanında ve kesin bir şekilde teşhis etmek için yenidoğan taraması gerekmektedir ve MPS için hassas yeni biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç vardır. Genotip, fenotip ile ilişkilidir ve MPS insidansını ve tipini tahmin etmek için kullanılabilir.

Romatoloji polikliniğinde yaklaşım: MPS düşündürülen olgular çoğunlukla çocukluk çağında tanı almaktadır. MPS'lerin çeşidine ve ağırlığına göre kliniğin ortaya çıkma zamanı, hastalığın ağırlığı ve yaşam süreleri büyük değişkenlik göstermektedir. Yetişkinlik çağına erişmiş hastalar Scheie sendromu gibi zeka seviyeleri normal veya normale yakın, nörolojik tutulumu olmayan, iskelet deformitelerinin ağırlığı az olan ve yaşam süreleri uzun olan hastalardır. Bu hastaların en sık başvuru şekli, deride sertleşme ve eklem problemleridir.

- Omuz ve kol ekstansiyonunda azalma,
- Pençe el (distal falankslarda fleksiyon kontraktürleri),
- Karpal tünel sendromu,
- Vertebra subluksasyonları,
- Kifoskolyoz,
- Aşıl tendon kontraktürüne sekonder parmak ucunda yürüme,
- Tetik parmak,
- Kalça eklem kontraktürü nedeniyle yürüyüş bozuklukları,
- El derisinde kalınlaşma sonucunda eklem hareketlerinde kısıtlılık şikayetleri ile başvurabilir.

MPS eklem bulguları özellikle juvenil romatoid artrit ve romatoid artrit ile karışabilmektedir. MPS eklem bulgularını diğer romatolojik hastalıklardan ayırmayı sağlayacak bazı özellikleri mevcuttur. Bunlar;

- Eklemelerde şişlik, kızarıklık gibi lokal enflamasyon bulguları yoktur.
- Sabah katılığı yoktur.

- Laboratuvarında enflamasyonu düşündürecek sonuçlar yoktur.
- Steroidlere veya NSAİİ'lere yanıt yoktur.
- Eroziv kemik lezyonuna ilişkin radyolojik bulgular yoktur.

Tüm bu bulguların yanında eğer hastada MPS'ye dair bir şüphe varsa korneal bulutlanma, umblikal herni, organomegali (hepatomegali, splenomegali), işitme problemleri (sensörinöral işitme kaybı) ve kardiyak patolojiler (özellikle aort ve mitral kapak problemleri) aranmalıdır. Bu bulguları içeren hastalarda MPS düşünülüyor ise tanı için sonraki basamağa geçilmelidir. Bu açıdan aşağıdaki tabloda MPS düşünülen hastada tanıya giden süreci özetlemeye çalıştık.

KÖ-010

Retroperitoneal fibrozis: Ayırıcı tanı ve tedavi

Döndü Üsküdar Cansu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir

Retroperitoneal fibrozis, tipik olarak abdominal aort ve ana iliak arter çevresinde kronik enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrotik lezyonlar ile karakterize, ureterleri de tutan ve obstrüktif üropatiye neden olan nispeten nadir bir hastalıktır. Genellikle idiyopattir, ancak bazı ilaçların kullanımına, malign hastalıklara, enfeksiyonlara ve cerrahiye sekonder olarak da gelişebilir. Hastalığın idiyopatik formu, olguların üçte ikisinden fazlasını oluşturur. İdiyopatik retroperitoneal fibrozisin ilk tanımı, 1905'te ureter obstrüksiyonuna neden olan geniş bir retroperitoneal fibrotik sürecin cerrahi tedavisini bildiren Fransız ürolog Albarran tarafından yapılmıştır.

Retroperitoneal fibrozisin epidemiyolojik özellikleri iyi belirlenmemiştir ve yalnızca idiyopatik formla ilgili veriler mevcuttur. Finlandiya'da yapılan bir çalışmaya göre idiyopatik retroperitoneal fibrozisin 100.000 kişi-yılında 0,1 insidansına ve 100.000 kişi başına 1,38 prevalansa sahip olduğuna dikkat çekilmiştir. Erkekler kadınlardan 2 ila 3 kat daha sık etkilenir. Ortalama başvuru yaşı 50-60'tur.

Patogenez

İdiyopatik retroperitoneal fibrozisin, retroperitoneal fibrozis ile birlikte kronik periaortitin bir alt grubu olduğu kabul edilmektedir. Kronik periaortitin, abdominal aortun aterosklerotik plaklarındaki antijenlere karşı lokal bir enflamatuvar reaksiyondan kaynaklandığı düşünülmüştür. İdiyopatik retroperitoneal fibrozisin patogenezi muhtemelen çok faktörlüdür. Asbeste mesleki maruziyet, sigara gibi çevresel faktörler idiyopatik retroperitoneal fibrozis gelişme riskini önemli ölçüde artırır.

Klinik bulgular

İdiyopatik ve sekonder retroperitoneal fibrozisin klinik belirtileri sıklıkla örtüşür, bu nedenle iki hastalık grubu arasındaki ayırıcı tanıda klinik yararlı değildir. Retroperitoneal fibrozisin başlangıcındaki klinik belirti ve semptomlar spesifik değildir. Yaygın semptomlar arasında bel, karın veya yan ağrısı ve halsizlik,

ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi yapısal semptomlar bulunur. Skrotal şişlik, varikosel veya hidrosel sık görülür. Bazen hematüri, poliüri ve üriner enfeksiyonlar rapor edilir ve ilerlemiş bilateral üreteral obstrüksiyonu olan hastalarda oligoanüri ve üremi ile ilgili semptomlar gelişebilir. Fizik muayene genellikle anlamlı değildir. Abdominal veya lomber hassasiyet olabilir. Özellikle aort dilate olduğunda, periumbikal bir üfürüm duyulabilir. Mevcut klinik belirtilerin spesifik olmayan doğası ve fiziksel bulguların azlığı nedeniyle, semptomların başlangıcı ile tanı arasında sıklıkla önemli bir gecikme vardır. Olguların %80-100'ünde üreter tutulumu bildirilmektedir.

Laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları retroperitoneal fibroze özgü değildir. Rutin laboratuvar testlerinin sonuçları enflamatuvar hastalık ile uyumludur. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları hastaların %80-100'ünde yüksektir. Bu laboratuvar testleri genellikle hastalığın klinik seyrini izlemek için kullanılır, ancak hastalık aktivitesini her zaman güvenilir bir şekilde yansıtmazlar. Azotemi genellikle üreteral obstrüksiyonun derecesine bağlıdır.

Hem kronik enflamasyonun hem de mevcut olduğunda böbrek yetmezliğinin katkıda bulunabileceği hafif ila orta derecede anemi görülür. Bu test sonuçları, retroperitoneal fibrozisin idiyopatik ve sekonder formlarında ortaya çıkabilir. Otoimmün hastalık için yapılan testlerden, antinükleer antikorlar (ANA) idiyopatik retroperitoneal fibrozisli hastaların %60'ında tespit edilir. Romatoid faktör ve dsDNA, ekstrakte edilebilir nükleer antijen (ENA) ve anti nötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA) pozitif saptanabilir. Retroperitoneal fibrozisin sekonder formlarını tanımlayabilecek laboratuvar testleri yoktur.

Tanıyı doğrulamak ve hastalığı ayırt etmek için biyopsi ve histopatolojik değerlendirme gerekli olabilir. Bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans (MRI) görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) hastalığın tanı ve takibinde tercih edilen yöntemlerdir.

Tanı

Retroperitoneal fibrozis için standart tanı kriterleri yoktur. Görüntüleme kullanımı hakkında bir uzlaşma yoktur. Tanıya ulaşmak için hem görüntüleme hem de klinik sunumu dikkate alan bütüncül bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. İdiyopatik retroperitoneal fibrozisin tipik CT/MRI bulguları, sekonder retroperitoneal fibrozisin (örneğin; malignite) aksine anevrizmal olmayan distal abdominal aortu anterolateral olarak çevreleyen ancak önemli ölçüde yer değiştirmeyen tek/birleşmiş bir kitle şeklindedir.

ESH ve CRP gibi yüksek düzeylerde akut faz reaktanlarının varlığı, tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir. Retroperitoneal dokunun histopatolojik incelemesi, kitle atipik lokalizasyon (örneğin; pelvik, peripankreatik) gösterdiğinde veya diğer klinik veya laboratuvar bulguları alta yatan malign hastalık veya enfeksiyonların varlığını düşündürdüğünde gereklidir.

Tedavi ve seyir

Retroperitoneal fibroze tedavi hedefi, remisyonu sağlamak, yani obstrüktif üropatiyi veya diğer kompresif komplikasyonları önlemek veya çözmek ve semptomları azaltmaktır. Retroperitoneal fibrozisin farmakolojik tedavisi birkaç randomize çalışmada

değerlendirilmiştir ve esas olarak gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır. Steroid tedavisi, tedavinin altın standardı olmaya devam etmektedir. Şimdiye kadar hiçbir randomize çalışma, immünosüpresif ilaçların etkinliğini ve toksisitesini steroidlerle karşılaştırmamıştır. Mikofenolat mofetil, siklofosfamid, azatioprin, metotreksat ve takrolimus gibi diğer immünosüpresif ilaçların etkinliği de bildirilmiştir. Ek olarak, bir anti-CD20 antikoru olan rituksimab, IgG4 ilişkili retroperitoneal fibrozis tedavisi için umut vericidir. Ayrıca steroidi tolere edemeyen veya ciddi steroid yan etkisi gelişen veya steroid monoterapisi ile yanıt alınamayan hastalarda tamoksifen de önerilebilmektedir. Retroperitoneal fibrozisin sekonder formlarının tedavisi ise mümkünse nedene dayalı bir yaklaşım gerektirir. Retroperitoneal fibrozisli hastalar tedavinin başlangıcından sonra, genellikle subjektif semptomlar, ESR ve CRP düzeyleri ile düzenli olarak izlenmelidir. Hastaların %50'sinde nüks görülebilir ve bu nedenle tekrar immünosüpresif tedaviler gerekebilir. Üreter obstrüksiyonunu gidermek için tıbbi tedavilere ek olarak girişimsel prosedürler (esas olarak üreteral stentleme) gerekirken, cerrahi üreteroliz genellikle dirençli olgulara uygulanabilir.

KÖ-011

Romatizmal hastalıkları taklit eden enfeksiyöz hastalıklar

Funda Erbasan

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Antalya

Primer vaskülit benzerleri

HBV ve HCV gibi kronik enfeksiyonlar sekonder vaskülitte neden olabilirken, tüberküloz, sfiliz, HIV ve infektif endokardit (İE) gibi bazı enfeksiyonlar vaskülit özelliklerini taklit ederek yanlış tanıya neden olabilmektedirler.

• Tüberküloz aortiti

Tüberküloz aortiti, aktif tüberkülozun nadir fakat morbid bir komplikasyonudur. Vaskülit mycobacterium tuberculosisin hematojen yayılımı veya lenfadenitin damar duvarı komşuluğu sonucunda gelişmektedir. TB aortitine bağlı gerçek anevrizma ve aort daralması olguları bildirilmesine rağmen, esas olarak en sık görülen komplikasyon psödoanevrizmadır.

• Sfilitik aortit

Komplike olmayan sifilitik aortit, kardiyovasküler sifilizin en yaygın (%70-80) belirtisidir ve bu hastaların %10'unda fuziform veya sakküler aort anevrizması, aort kapak yetersizliği ve koroner ostium stenozu gelişir. En sık çıkan torasik aorta (%50) tutulurken, arcus aorta (%35) ve inen aorta segmenti (%15) daha az tutulmaktadır.

• İnfektif endokardit ve mikotik anevrizmalar

İE ve mikotik anevrizmalar (MA), benzer multisistemik ve ilerleyici semptomlar nedeniyle primer vaskülit taklit edebilir ve deneyimli klinisyenleri bile şaşkırtabilir. İE'de nadir bir komplikasyonu olarak, arteriyel vaza vazorum septik embolizasyon sonucunda gelişen hipoperfüzyona bağlı beslenme bozukluğu ve duvar zayıflığına

bağlı olarak MA'lar gelişebilmektedir. MA'ların en önemli ayırt edici özellikleri, ağırlıklı olarak arterlerin çatalanma kısımlarında oluşmalarıdır.

• Küçük damar vaskülit benzerleri

İE, vaskülit benzer şekilde, konstitüsyonel semptomlar ile presente olup, ESR ve CRP yüksekliği, hipokomplementemi ve çoklu organ hasarına neden olabilmektedir. İE'de ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar olabileceği gibi, peteşi, purpura ve glomerülofrit gibi vaskülit benzeri belirtiler de görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, İE'li hastaların önemli bir kısmında (%18-33) ANCA pozitifliğinin bulunabileceği gösterilmiştir. Yapılan bir literatür taramasında, ANCA (+) olan 182 İE hastasının %9'unda cANCA/PR3, %11'inde pANCA/MPO ve %8'inde her 2 ANCA birlikte pozitif olarak saptanmıştır. Bu nedenle, İE özellikle ANCA (+) olarak tespit edildiğinde, ANCA ile ilişkili vaskülit olarak yanlış tanı konulabilmektedir.

İE dışında mycobacterium tuberculosis (%0-44), kronik HBV ve parvovirüs B19 gibi diğer enfeksiyonlarda da ANCA pozitifliği gelişebilmektedir.

Romatoit artrit benzeri enfeksiyonlar

Birçok bakteriyel, mikobakteriyel ve viral enfeksiyon sıklıkla artralji ve artrit dahil olmak üzere kas-iskelet sistemi belirtileri ile ortaya çıkar. Bunlar:

1. Viral enfeksiyonlar:

- Parvovirüs B19
- Hepatit B
- Hepatit C
- HIV
- Cocksackie virüsü, Epstein-Barr virüsü, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık virüsü

2. Mikobakteriyel enfeksiyonlar

- Poncet hastalığı
- Tüberküler septik artrit
- Mycobacterium laprae

3. Diğerleri

- Bruselloz
- Lyme artrit

Viral enfeksiyonlar, dünya çapında akut artrit yaklaşık %1'inden sorumludur. Parvovirüs B19, hepatit ve çeşitli alfa virüsleri viral artrit en yaygın nedenleri arasındadır. Parvovirüs B19 enfeksiyonunda eklem tutulumu tipik olarak aditif ve simetrik olup, RA'ya benzer olarak bilek ve interfalangeal eklemler gibi küçük eklemleri tutar. Bununla birlikte sinovit ve eklem efüzyonu nadiren gelişir. Genellikle kendi kendini sınırlar ancak bazen birkaç aya kadar sürebilir ve tek başına NSAİİ ile tedavi edilebilir.

Hepatit B (+) olan hastalar, hem akut enfeksiyonun prodromal fazında hem de kronik enfeksiyonda eklem ağrısı semptomları yaşarlar. Akut enfeksiyonun prodromal fazında RA'ya benzer şekilde el, diz ve bilek eklemlerini içeren simetrik artrit ortaya

çıkabilir. Hastaların %25'inde RF pozitif iken, %40'ında kompleman seviyelerinde düşme görülür. Ateş, döküntü, halsizlik, miyalji ve transaminaz yüksekliği (AST, ALT) hepatit B ile ilişkili artrit düşündürülebilir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık dörtte birinde eklem semptomları mevcuttur, ancak sinovit nadirdir.

Akut HCV enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık yarısı ve kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların %5'inde HCV enfeksiyonuna bağlı artrit gelişebilmektedir. Bu hastaların çoğu, RA'ya benzer olarak küçük el ve ayak eklemlerini içeren poliartiküler artrit geliştirirken, bazılarında ise alt ekstremitelerde büyük eklemleri tutan oligoartiküler artrit gelişir. Hastalık RA'ya göre daha hafif seyirli olup, genellikle kendi kendini sınırlar.

Bruselloz dünya çapında en yaygın zoonotik hastalıklardan biridir. Bir meta-analizde sırasıyla %65 ve %26 hastada artralji ve artrit saptanmıştır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, hastaların yaklaşık yarısında sakroiliit ve hastaların %17'sinde poliartit saptanmıştır. Bu nedenle brusellosize RA olarak yanlış tanı konulabilmektedir.

KÖ-012

Romatolojide D vitamini tedavisi: Güncelleme

Simin Hepgüler

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İzmir

D vitamini; iskelette sağlıklı mineralizasyonunun devamı için gerekli olan kalsiyum, fosfat metabolizmasının düzenlenmesinden sorumlu steroid hormondur. D vitamini reseptörleri; deri, adipoz doku, iskelet kası, pankreas, immün hücreler, meme, kan damarları ve beyin gibi farklı dokularda bulunur.

D vitamini kemik ve mineral metabolizmasındaki etkilerini ince barsaklar, böbrekler, paratiroid bezi ve kemiklerdeki gen ekspresyonunu değiştirerek sağlar. Eksikliğinde; barsaklardan kalsiyum ve fosforun emilmesi azalır, serumda iyonize kalsiyumun azalması sekonder hiperparatroidiye neden olur. Artan paratroid hormon (PTH), idrarla fosfat atılımını artırır, bu da kemik mineralizasyon defekti ve raşitizm veya osteomalaziye neden olur.

D vitamini ayrıca doğal ve adaptif immün sistemin birkaç komponentinde immün düzenleyici etki gösterir. 1,25OH₂D vitamini, antijen sunan fonksiyonu ve farklılaşmayı düzenler, bu hücrelerin tolerojenik ve immatür olmasına neden olur, MHC class II ve ko-stimulatör moleküllerin ekspresyonunu azaltarak IL-12, IL-23 yapımını inhibe eder, IL-10 yapımını uyarır. Monositlerdeki toll-like reseptörlerin ekspresyonunu azaltır, IL-2, IL-6, ve IL-17 gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin yapımını inhibe eder.

1,25OH₂D vitamini, adaptif immün cevapta; T-lenfosit proliferasyonunu inhibe eder, T-lenfositin alt gruplarında sitokin yapımını ve farklılaşmasını düzenler. T helper 1 (TH1), TH9, TH17'nin, TH2'ye dönüşmesini destekler ve düzenleyici T (Treg) hücrelerin farklılaşmasını kolaylaştırır. Sitotoksik lenfositlerin proliferasyonunu baskılar, yüksek doz D3 verilmesi sonucu CD4/CD8 oranı artar.

1,25OH₂D vitamini, aktif B ve plazma hücrelerinin apoptozunu indükler, böylece plazma hücre oluşumunu inhibe eder. IL-10, CCR10, gibi antiinflamatuvar sitokinlerin yapımını ve olgun B-hücrelerinin, hafıza B-hücresi ve plazma hücresine farklılaşmasını inhibe eder.

Romatizmal hastalıklar otoimmün ve/veya enflamatuvar hastalıklar olup pek çok dokuda hasar oluşturabilir. Romatolojide glukokortikoide bağlı osteoporozu önlemek ve kırık riskini azaltmak için D vitamini kullanılmaktadır. Bununla birlikte D vitamini iskelet ve immün sisteme etkileri nedeniyle, romatizmal hastalıkların gelişmesi ve ciddiyetinin artmasına karşı koruyucu etkileri olduğu da ifade edilmektedir.

D vitamininin; immün mekanizmadaki etkilerinden yola çıkarak, romatizmal hastalıklardaki etkilerine bakacak olursak;

Romatoid artrit (RA): Gözlemsel olarak, D vitamini alımının artırılmasının, RA gelişme riskini azalttığı saptansa da klinik çalışmalarda, D vitamini verilmesinin RA oluşma riskini azalttığı gösterilememiştir. D vitamini verilmesinin RA ciddiyetini azalttığıyla ilgili orta derecede bulgular tespit edilmiştir.

Sistemik lupus eritematozis (SLE): Düşük 25OHD ile SLE oluşumu ve hastalığın ciddiyeti arasındaki ilişki gösterilmiştir. Birkaç klinik çalışmada, D vitamini verilmesiyle SLE hastalarında hastalık aktivitesi düzelmiştir.

Spondilartirit: D vitamininin hastalığın ciddiyetinin hafifletilmesinde rol oynadığı ve bu durumun hem immün hücreler hem de barsak mikrobiyotası üzerinden etkili olduğuna inanılır.

Gut ve hiperürisemi: D vitamini eksikliği/yetersizliği ile hiperürisemi arasındaki ilişki sadece obezite, metabolik sendrom gibi ortak komorbiditeler nedeniyle değil, aynı zamanda her iki durum arasında doğrudan nedensel ilişkiye de bağlıdır.

Osteoartrit (OA): D vitamini takviyesi, diz OA'lı hastalarda, ağrı ve fonksiyonun düzelmesinde orta derecede etkilidir ve hastalığı geriye döndüremez.

Sonuç olarak, her ne kadar D vitamininin romatizmal hastalıklarla ilişkisinde, hastalık riskini ortadan kaldıracığı veya gidişini yavaşlatacağı şeklinde çalışmalar olmasına rağmen, bu etkilerin elde edilmesi için verilecek doz hakkında yeterli bilgi yoktur ve randomize kontrollü çok sayıda hastanın katıldığı çalışmalara gereksinim vardır. Özel bir tedavi şeması bilinmemekle birlikte, romatizmal hastalıklarda osteomalasi, sekonder OP ve kırığı önlemek için 25OHD düzeyinin en az 30 ng/mL ve immünojenik açıdan sağlıklı olabilmek içinse olasılıkla 40-60 ng/mL olması önerilmektedir.

Tablo 1.

Yaş	IOM	IOM	IOM	ES	ES
	Yeterli alım (IU)	Ortalama günlük alım (IU)	Önerilen günlük alım (IU)	Günlük gereksinim (IU)	Günlük üst sınır (IU)
0-1	400	-	-	400-1000	2000
1-18	-	400	600	600-1000	4000
18-70	-	400	600	600-1000	10000
>70	-	400	800	1500-2000	10000
Anormal kinetiği olan erişkinler	-	-	-	6000-10000	10000

IOM: Institute of medicine, ES: Endokrin derneği, Anormal kinetiği olan erişkinler: Obesite veya barsak malabsorpsiyonu, D vit katabolizmasını artıran ilaçlar: Kortikosteroid, antiepileptik, antiretroviral gibi

Endokrin derneğin D vitamini eksikliği tedavisi:

0-1 yaş: 2000 IU/g veya 50000 IU/hafta, en az 6 hafta süreyle 25OHD >30 ng/mL olacak şekilde D2 veya D3 verin. İdame tedavi: 400-1000 IU/g

1-18 yaş: 2000 IU/g veya 50000 IU/hafta, en az 6 hafta süreyle 25OHD >30 ng/mL olacak şekilde D2 veya D3 verin. İdame tedavi: 600-1000 IU/g

18-70, >70 yaş: 6000 IU/g veya 50000 IU/hafta 8 hafta süreyle 25OHD >30 ng/mL olacak şekilde D2 veya D3 verin. İdame tedavi: 1500-2000 IU/g

Anormal kinetiği olan erişkinler: Doz 2-3 kat artırılmalı.

KÖ-013

Romatolojik hastalıklarda uygulanan intravenöz biyolojik tedaviler ve hemşirenin rolü

Fatma Önüt

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Edirne

Romatolojide biyolojik tedavi kavramı; otoimmün veya otoenflamatuvar doğada bir sistemik romatolojik hastalığın etiyojenisi tam olarak bilinmese de, immün patogenezi net olarak anlaşılmış ise, patogeneze önemli olan bazı proteinlerin veya hücrelerin bloke edilerek sistemik enflamasyonun ve sonuçta hastalık aktivitesinin baskılanması mümkündür. Bu prensiple genetik mühendislik ve benzeri yüksek teknolojilerin kullanıldığı biyolojik sistemler aracılığıyla geliştirilen moleküllerin kullanıldığı tedaviye "biyolojik tedavi" denir. Üretimleri yüksek teknoloji gerektiren ve maliyetleri oldukça fazla olan biyolojik tedavi ajanlarının romatolojide kullanılanlarının sayıları ve çeşitleri sürekli artmaktadır.

İntravenöz tedaviler

İnfliksımab:

- TNF- α 'yı bloke eden kimerik (kısmen fare, kısmen insan) bir monoklonal antikordur.
- FDA onayı olan hastalıklar romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriyatik artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve plak psoriasisdir.

• Romatoid artrit 3 mg/kg diğer endikasyonlarda ise 5 mg/kg olarak doz belirlenebilmekle birlikte gerektiğinde 10 mg/kg'ye çıkılabilmektedir.

• 0, 2 ve 6. haftalarda uygulandıktan sonra 6-8 haftalık periyotlarla uygulanmaya devam edilmektedir.

• Ancak tedavi sırasında klinik yanıtın yeterli olmadığı durumda endikasyon dışı olarak doz aralıkları kısaltılarak 4 haftalık periyotlarla uygulanabilmektedir.

• Standart hızı iki saatlik infüzyon olsa da sık infüzyon reaksiyonları nedeniyle test dozları ve farklı infüzyon hızı protokolleri de önerilmektedir.

Tosilizumab:

• Fare kökenli olan ancak humanize edilmiş, IL-6'ya karşı oluşturulan monoklonal bir antikordur.

• Romatoid artrit, sistemik juvenil idiyopatik artrit ve dev hücreli arterit tedavisinde endikedir.

• Tosilizumab standart bir dozda (6-8 mg/kg/4 hafta) intravenöz olarak veya subkutan (162 mg/hafta) uygulanır.

Ritüksimab:

• CD20'ye karşı geliştirilen kimerik monoklonal antikordur.

• Altı ayda bir 0 ve 15. günlerde 1 gr uygulanır.

• Romatoid artrit ve ANCA ilişkili vaskülitte onayı vardır.

• Bağ doku hastalıklarında endikasyon dışı olarak kullanılabilir.

Belimumab:

• B-lenfosit sitümlatöre karşı geliştirilen monoklonal bir antikordur.

• Ülkemizde ise bulunmamaktadır. İntravenöz uygulama için önerilen doz 0, 12 ve 28. günlerde ve daha sonra 4 haftada bir 10 mg/kg infüzyondur.

• Subkutan formu için doz haftada bir kez 200 mg'dir.

Abatasept:

• Aktif T-lenfositlerdeki CD28-CD80/86 etkileşimini bloke eder.

• Romatoid artrit ve psöriyatik artritte kullanılır.

• İntravenöz kullanım için 30 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde, 0., 2. ve 4. haftada kg'a göre değişen dozlarda aylık periyotlarla uygulanır.

Gebelik ve laktasyonda kullanımı

Biyolojik ilaçlar arasında, gebeliğin ilk bölümünde TNF- α inhibitörlerine devam edilmesi ikinci trimester sonunda kesilmesi önerilmektedir. TNF- α inhibitörlerine devam edilmesinin emzirme ile uyumlu olduğu düşünülmektedir. TNF- α inhibitörü ilacın gebelik boyunca kullanıldığı durumda yeni doğana 6 ay süre ile canlı aşı yapılmaması önerilmektedir. Gebelik ve emzirme dönemi ile ilgili yeterli veri bulunmayan diğer biyolojik ilaçlardan, hastalığı kontrol etmek için başka bir tedavi seçeneği mevcutsa kaçınılması önerilmektedir.

Biyolojik ilaç alan hastanın hemşirelik yönetimi

Biyolojik ilaç alan hastanın yönetiminde hemşirenin sorumlulukları arasında; biyolojik ajanların uygulanması öncesi hastanın değerlendirilmesi, biyolojik ajanların saklanması, hazırlanması ve uygulanması biyolojik ajanların uygulama esnasında ve sonrasında hastanın takibi olası yan etkilerin belirlenmesi, hasta ve ailesinin eğitiminin sağlanması vardır.

Hastanın değerlendirilmesi/tanılanması

Hemşire tedavi öncesi hasta ile ilgili temel bilgileri hasta öyküsü alınarak elde etmelidir. Hasta öyküsünde, hastanın tanısı, mevcut hastalıkları, enfeksiyonları olup olmadığı, hastanın alerji öyküsü, hastanın kullandığı ilaçlar, hastanın kilosu, vital bulguları, aşıları ve malignite öyküsü değerlendirilmelidir. Ayrıca bireyin ilaç tedavisine ilişkin emosyonel stres durumu da gözlenmelidir.

İnfüzyon reaksiyonları

Tedaviyi takip eden ilk 24 saatte gelişen reaksiyonlar akut, tedaviden sonra 5-7 gün içinde gelişen reaksiyonlar kronik olarak adlandırılır ve genellikle infüzyon reaksiyonları hafif seyirlidir. İnfüzyon hızının fazla olması reaksiyonları artırabileceği gibi, hızın azaltılması ile reaksiyonlar azaltılabilir. İnfüzyon reaksiyonları sıklıkla ilk tedavi sırasında görülür. Reaksiyonların sıklığını ve şiddetini azaltmak için antihistaminikler ve kortikosteroidler kullanılır.

İnfüzyon reaksiyonları semptomlarına ve şiddetine göre şöyle sınıflandırılabilir;

1. Derece (hafif): Döküntü ve kızamıklık gelişebilir. Ateş 38 °C üstüne çıkmaz. İnfüzyonun kesilmesini veya herhangi bir müdahaleyi gerektirmez.

2. Derece (orta): Döküntü, kızamıklık, ürtiker, nefes darlığı ve 38 °C üzerinde ateş görülebilir.

Uygun semptomatik tedavi uygulanırken infüzyonun yavaşlatılmasını ve/veya kesilmesini gerektirebilir. İnfüzyon geçici olarak durdurulurken, semptomatik tedaviye yanıt yeniden değerlendirilir. Daha sonra tedavi infüzyon hızının yarısı ile yeniden başlatılabilir.

3. Derece (şiddetli): Bronkospazm, ödem, anjiyoödem, hipotansiyon görülebilir. İnfüzyonun hemen durdurulmasını gerektirir. Uygun semptomatik tedaviye hızla yanıt vermeyen uzun süreli semptomlar oluşabilir. Şiddetli reaksiyonlar sonrasında tedaviye devam edilmesi çoğu zaman önerilmez.

4. Derece: Anafilaksi görülebilir ve hayatı tehdit eden sonuçlar oluşabilir. Ventilator desteği gerekebilir.

5. Derece: Reaksiyonla ilişkili ölüm görülebilir.

Uygulama

• Biyolojik ilaçlar biyolojik metodlarla üretilmiş özelleşmiş proteinler olduklarından ısı ve ışıktan korunmalı, 2-8 °C arası sıcaklıkta buzdolabında saklanmalı, hazırlanması sırasında çalkalanmamalıdır.

• Buzdolabında saklama için en uygun bölge buzdolabının orta rafıdır. Buzdolabı kapağında saklanması ilacın dış ortam sıcaklığından etkilenmesine sebep olabileceğinden uygun değildir.

- Soğuk zincir ilaçlar olduklarından biyolojik ilaçların taşınmaları da (eczaneden kliniğe, klinikten hastanın evine vb.) yine soğutucular ile yapılmalıdır.
- Saklanması, hazırlanması ve uygulanması aşamalarında üretici firma önerileri dikkate alınarak bir prosedür oluşturulmalıdır.
- İnfüzyon olarak uygulamak üzere seyreltilmiş rituksimab, infliksimab, abatasept gibi biyolojik ilaç solüsyonları 2-8 °C sıcaklıkta saklanarak 24 saat içinde kullanılabilir.
- Uygulama öncesi ve uygulama süresince yaşam bulgularının (kan basıncı, ateş, solunum sayısı) ölçümü gereklidir.
- Kullanılacak biyolojik ilacın prosedürüne veya hastanın alerjik yapısına bağlı olarak hekim istemiyle premedikasyon uygulanabilir.
- İlaç uygulaması sırasında karşılaşılabilecek istenmeyen etkiler nedeniyle kullanılmak üzere acil ilaç ve malzemelerinin hazır bulundurulması önemlidir.

Eğitim

Eğitim kapsamında tedavinin amacı, uygulanması, hangi durumlarda uygulanmaması gerektiği, ara verilmesi gereken durumlar, hangi durumlarda hastaneye başvuracağı, oluşabilecek yan etkiler ve erken müdahalenin önemi, ilaçların saklanma koşulları açıklanmalıdır. Biyolojik ilaç kullanacak hastalarda hasta eğitimi tedaviye uyumunun yanı sıra psikolojik ve sosyal uyumu da hedeflemelidir.

Değerlendirme

İlaç uygulamaları sırasında ve sonrasında bireyler infüzyon reaksiyonları, enfeksiyon riskleri açısından gözlenmeli ve değerlendirilmelidir. Uygulanan tedavilerin hasta sonuçları üzerinde etkilerinin değerlendirilmesi gereklidir. Romatoloji alanında geçerlik ve güvenilirliği kanıtlanmış hastalığa özgü ve hasta bireyin değerlendirilebileceği bir dizi ölçek hemşirelerin hasta sonuçlarını değerlendirmesine katkı sağlayabilecektir.

Sonuç

Romatolojik hastalıkların tedavisinde biyolojik ilaçların kullanımı giderek artmaya devam etmektedir. Biyolojik ilaç tedavisi alan bireylere yönelik kaliteli bakım sağlanması için hemşirelik bakımı bireyin gereksinimleri doğrultusunda ve bireye özgü olacak şekilde planlanmalıdır. Ayrıca biyolojik ilaç tedavisine yönelik hemşirelik bakımı ile ilgili kanıta dayalı araştırmalar yapılmalı ve standart rehberlerin oluşturulmasına katkı sağlanmalıdır.

KÖ-014

Romatoloji hastalarında geleneksel-tamamlayıcı tıp uygulamaları ile ilaç kullanımı arasındaki ilişkinin incelenmesi: Kontrollü kesitsel çalışma

Keriman Aytekin Kanadlı¹, Nermin Olgun², Yasemin Sazak³, Mete Pekdiker⁴, Gezmiş Kimyon⁴

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi, Eğitim Koordinatörlüğü, Hatay

²Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Gaziantep

³Kahramanmaraş İstiklal Üniversitesi, Elbistan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Kahramanmaraş

⁴Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Hatay

Özet

Amaç: Geniş bir klinik spektrumla kendini gösteren romatizmal hastalıklarda gelişen tedavi seçeneklerine rağmen tedavi hedeflerine ulaşmak her zaman mümkün olmayabilmektedir. Hastalık şiddeti, enflamatuvar bozukluklar ve kronik ağrı gibi nedenlerle romatizma hastaları tıbbi tedavilerini bırakabilmekte, geleneksel tamamlayıcı tıp uygulamalarına yönelebilmektedirler. Bu doğrultuda bu çalışmanın amacı, romatoloji hastalarında geleneksel-tamamlayıcı tıp uygulamaları ile ilaç kullanımı arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Yöntem: Kontrollü kesitsel tipteki bu çalışma Haziran-Temmuz 2022 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin romatoloji polikliniğine rutin takibe gelen romatoloji hastaları ve sağlıklı bireyler ile yürütülmüştür. Çalışmaya 18 yaş üstü, dahil edilme kriterlerine uyan ve araştırmaya katılmayı kabul eden; enflamatuvar artrit (n=36), fibromiyalji (n=35) tanılı hastalar ile gönüllü sağlıklı bireyler (n=35) dahil edilmiştir. Araştırmanın yapılacağı kurumdan ve Hasan Kalyoncu Üniversitesi Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır. Araştırma kapsamında katılımcılara, "Birey Tanıtım Formu", "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Tutum Ölçeği (GTTTÖ)" ile "İlaç Kullanmaya İlişkin Sağlık İnanç Ölçeği (İKİSİÖ)" uygulanmıştır. Verilerin analizinde IBM SPSS 25.00 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir. Katılımcıların toplam yaş ortalaması 49,06±11,05'tir. Gruplar arasında yaş, BKİ, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu, sigara kullanma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p>0,05). Enflamatuvar artritli hastaların %58,3'ü romatoid artrit, %36,1'i ankilozan spondilit ve %5,6'sı spondiloartropati mevcuttur. Enflamatuvar artritli hastaların %66,7'si, fibromiyalji hastalarının %50'si ilaçlarını düzenli kullandıklarını ifade etmişlerdir. Enflamatuvar artritli hastaların %30,6'sının, fibromiyalji hastalarının ise %55,6'sının tedavi süresince ilaçlarını iki ve daha fazla kere bıraktıkları görülmüştür. İlaç tedavisinin yanında Geleneksel Tamamlayıcı Alternatif Tıp (GETAT) yöntemleri kullanımı; Enflamatuvar artritli hastalarda %72,2, fibromiyalji hastalarında %88,9 ve sağlıklı bireylerde ise %75,0 olduğu saptanmış ve aralarından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (p>0,05). En fazla kullanılan ilaç dışı kullanılan geleneksel tamamlayıcı alternatif yöntem olarak tüm gruplarda bitki çayı olmuştur. Grupların GTTTÖ puanları karşılaştırıldığında; 189 puan üzerinden, fibromiyalji grubunda (117,83±22,35) daha yüksek olduğu fakat bu farkın istatistiksel

olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Grupların İKİSİO puanları karşılaştırıldığında; enflamatuvar artritli grubun puan ortalamasının ($158,69\pm 15,99$); fibromiyalji ve sağlıklı bireylerle göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Bu doğrultuda enflamatuvar artritli hastaların çoğunluğunun bilinçli ve reçeteli ilaç kullanmaya ilişkin sağlık inancının yüksek olduğu söylenebilir.

Sonuç: Romatoloji hastaların çoğunluğunun ilaç tedavisinin yanında GETAT yöntemlerine başvurduğu görülmektedir. Bununla birlikte enflamatuvar artritli hastaların yarısından azının tedavi süresinde, farklı nedenlerle en az bir kere tedaviyi bıraktıkları, en az bir hafta ilaç kullanmadıkları görülmüştür. Bu anlamda özellikle enflamatuvar artritte medikal tedavinin sürekli olmasının gerektiği ve ilaçların hastalık üzerinde etkileri ile birlikte GETAT uygulamaları konusunda hastaların bilgilendirilmesi önemlidir. Sağlık ekibinin bir üyesi olarak, hastayla yakın iletişimde olan romatoloji hemşirelerinin bakım ve tedavinin kontrolü, devamlılığı açısından, romatoloji hastalarının GETAT kullanımını sorgulamaları, kullanım durumlarına göre etkisini değerlendirmeleri ve ekibinin diğer üyeleriyle paylaşmaları önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Romatoloji hastalarında, enflamatuvar artrit, geleneksel tamamlayıcı alternatif tıp, ilaç kullanım

KÖ-015

Sjögren'de hemşirelik bakımı

Nebahat Güney

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sivas

Sjögren sendromu gözyaşı ve tükürük bezleri başta olmak üzere tüm ekzokrin salgı bezlerinin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik sistemik otoimmün bir hastalıktır.

Sjögren sendromlu hastaların eğitiminde ve komplikasyonlarının yönetiminde hemşire önemli bir role sahiptir. Özellikle de ağız kuruluğu, göz kuruluğu, vajinal kuruluk, deri kuruluğu, yorgunluk gibi oluşan komplikasyonlara bağlı rahatsızlıkların önlenmesinde hemşirenin vereceği eğitim önemli bir yer tutar. Bu eğitim hastaların yaşam kalitesinin artırılması açısından da önemlidir.

Sjögren sendromunda kserostomi (tükürük salgısının azalmasına bağlı ağızda kuruluk) olguların tamamına yakınında görülen bir bulgu olarak karşımıza çıkar. Buna bağlı; ağız hijyeninin de bozulma, aft ve mantar enfeksiyonları, dişlerde çürüme, boğazda kuruluk hissi, yutma zorluğu, kuru öksürük, çiğneme problemleri ve buna bağlı olarak beslenmede bozulma, ses kısıklığı, ses çatlaması, nefesin kötü kokması, susamada artış, ağızda yapışkanlık hissi, yutkunmada ve konuşmada güçlük, takma diş kullananlarda dişi takmada zorlanma görülebilir.

Kserostomi sonrası oluşan problemleri önlemeye yönelik hemşirelik girişimlerinde aşağıdaki önlemler yer alır.

- Ağız hijyeninin önemi ve temizliğine özen gösterilmesi sağlanır.
- Ağız bakımı uygulaması bireye ve aileye anlatılır.

- Bol su tüketmesinin önemi vurgulanır.
- Kahve ve çay içimi çoksa, azaltılmasının gerekliliği anlatılır.
- Şekerli yiyeceklerden ve alkolden uzak durmasının önemi vurgulanır.
- Sakız (şekersiz) çiğneme alışkanlığının kazandırılması sağlanır.
- Ağız içi aft, yara ve mantar oluşumu varsa doktor kontrollerini düzenli aralıklarla yaptırması ve verilen ilaçlarını düzenli kullanması önerilir.
- Her gün düzenli olarak dişlerin fırçalanması ve diş arasındaki boşlukların diş ipiyle temizlenmesinin önemi anlatılır.
- Florürlü diş macunları, florür içeren ağız çalkalama suları ve florür içeren tablet ya da sakız kullanımı önerilir.
- Özellikle takma diş kullananların ağız hijyenine çok daha fazla dikkat etmesi gerektiği anlatılır.
- Diş protezinin altında herhangi bir enfeksiyon söz konusu ise takma dişlerin ağızda tutulmaması, gece kuru ve ağız hava alan bir kap içinde saklanması önerilir.
- Düzenli diş hekimi muayenesinin önemi ile ilgili bilgilendirilmesi sağlanır.

Gözyaşı salgısının azalmasına bağlı göz kuruluğu hastaların %95-97'sinde görülür. Göz kuruluğu nedeni ile gözlerde yanma, batma, kaşınma, çapaklanma, göz kapaklarında şişme, fotofobi, görmede bulanıklık, korneada ülserler meydana gelebilir. Bu nedenle göz kuruluğunu en aza indireyecek ve kuruluk sonrası oluşan problemleri azaltacak hemşirelik girişimlerinin yapılması gereklidir. Bu girişimler aşağıdakilerini içerir.

- Hasta bireyin bulunduğu ortam nemlendirilir veya nemlendirilmesi önerilir.
- Göz kapağı ve etrafındaki dokuların temiz tutulması sağlanır/ eğitimi verilir.
- Göz kapağı temizliği, göz kapağı içindeki yağ bezlerinin salgısını artırabilir. Bu konuda hasta ve ailesi bilgilendirilir.
- Kadın hastalara göz makyajının yapılmaması önerilir.
- Koyu renkli kaliteli, yanları da kapalı güneş gözlüğü kullanılması önerilir.
- Gözlük kullanan bireylerin lens kullanımından kaçınması önerilir.
- Gözlük kullanan bireylerin parlak ışıktan korunmak için gözlük camlarını kolormatik seçmeleri önerilir.
- Hasta bireylerin gözlerini direkt klima rüzgarından korumaları tavsiye edilir.

Vajinal kuruluk Sjögren sendromlu kadınlarda, Sjögren sendromu olmayan benzer yaşta kadınlara göre 2-3 kat daha sık bildirmektedir. Vajinada kaşıntı, mantar, cinsel ilişki anında ağrı duyma ve buna bağlı isteksizlik vajen mukus salgısının azalmasına bağlı olarak görülebilecek belirtilerdir. Vajinal kuruluğu önlemeye yönelik hemşirelik girişimleri aşağıdakileri içerir.

- Vajen kuruluğundan dolayı doktor kontrollerine düzenli aralıklarla gitmesi önerilir ve buna bağlı oluşabilecek komplikasyonlar hakkında gerekli bilgileri verilir.

• Bireye cinsel hayatı normalleştirmek ve seks sırasında acı duymasını ortadan kaldırmak için nemlendirici ve vajinal yağların doktor önerisiyle kullanılması durumunda ağrı, kaşıntı duyusunun azalacağı/olmayacağı önerisinde bulunulur.

• Sentetik, dar iç çamaşırı kullanmaması önerilir.

• Deterjan seçiminde agresif bileşenler olmamasına dikkat etmesi banyoda sabun kullanmaması önerilir. Mümkünse tampon kullanmaması, petlerin parfümsüz ve günlük olması önerilir.

• Tuvalet kağıdı seçiminde renksiz ve kokusuz olmasına dikkat etmesi önerilir.

Sjögren sendromunda kuru deri (kserozis) saç, ter bezleri ve yağ bezlerini içeren cildin nemlendirme ve yağlama mekanizmalarına otoimmün saldırının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Kuruluğun belirtileri, çatlamış ve pürüzlü deri, pul pul olmuş deri, pembe lezyonlar ve kaşıntı gibi belirti ve bulgularla kendini gösterir. Kuru deriye yönelik hemşirelik girişimleri aşağıdakilerini içerir.

• Deride kuruluk ve kaşıntıdan dolayı, kuvvetli sabunları kullanmaktan kaçınılması su bazlı kremler ve nemlendirici içeren sabunlar kullanılması önerilir.

• Yoğun klorlu havuzlara girilmemesi önerilir.

• Çok sık banyo yapmaması, banyoda kese uygulamaması, banyo sonrası havlu ile derisini sertçe ovarak tamamen kurutmaması gerektiği anlatılır.

• Banyodan sonra yumuşak bir havluyla kurulama ve hemen bir nemlendirici uygulaması önerilir. Nemlendiriciyi gliserin veya üre ile karıştırmak derinin losyonu daha iyi tutmasına yardımcı olabilir.

• Derideki tahrişi artıracağından dolayı kaşımaması ve ovalamaması gerektiği önerilir.

• Dudaklar için nemlendiricili kremler önerilir.

• Güneşe karşı hassasiyet gösteren, kaşınıp kızaran bir deri yapısı varsa en az 15 faktörlü güneş koruyucusu kullanmasının faydalı olacağı konusunda bilgilendirilir.

• Eldiven kullanımında pudrasız eldiven kullanması gerektiği önerilir.

• Mümkün olduğunca klimalardan, ısıtıcılardan ve radyatörlerden uzak durması önerilir.

Sjögren sendromlu hastaların yaşadığı sürekli otoimmün saldırı, bazıları için fiziksel olduğu kadar zihinsel de olabilen uzun süreli yorgunluğa yol açar. Bu ezici yorgunluk hissi, hastaların baş etmesi gereken en zor semptomlar arasındadır. Buna bağlı olarak Sjögrenli hastalarda; günlük işlerini halletmede gecikmeler, aksamalar

yaşanır. Uyku saatleri değişir ve uyku sorunu yaşanır. Dikkat dağılması, huzursuz, gergin ve mutsuz olma görülür. İş ortamında hastaya ait şikayetler artar hatta bu durum işten çıkarılmaya kadar gidebilir. Hastanın mevcut diğer kronik hastalıklarında ilerlemeler görülebilir. Yorgunluğu önlemeye yönelik hemşirelik girişimleri aşağıdakilerini içerir.

• Bireye kendisini nasıl hissettiği ve yorgunluğa sebebiyet veren etmenleri araştırmak için kronik hastalıkları ve iş hayatı hakkında sorular sorulur.

• Birey bulunduğu durumun içerisinden rahatça çıkabilmesi adına cesaretlendirilir.

• Bireyin durumu ile ilgili olarak ailesi ile iş birliği içerisinde olunur.

• Yorgunluğun yaşına ve kronik hastalıklarına bağlı olup olmadığı saptanır.

• Enerjisini dengeli kullanması adına eğitim verilir.

• Doktor istemine göre alması gereken tedavi varsa tedaviye uyumu anlatılır.

Sjögren'de genel tedavi yaklaşımları

Diyet ve beslenme

Herhangi bir özel diyet önerilmemekle beraber;

• Barsak semptomları veya karın ağrıları varsa diyetle posa ve lif miktarını artırmak yardımcı olabilir.

• Şekerli gıdaların ve içeceklerin kesilmesi mutlaka önerilir.

• Alkol, çay, kahve ve diğer kafeinli içecekler, susuzluğa sebep olabileceğinden dolayı diyetten çıkarılması önerilir.

• Sık su içmesi veya buz küpü emmesinin önerilmesi, ağız kuruluğundan kaynaklanan rahatsızlığı azaltabilir.

• Sık su içmenin gece idrara kalkmaya sebep olacağından uyku bozukluklarına yol açabileceği unutulmamalıdır.

Egzersiz

• Hareketliliği korumak için özellikle önerilir.

• Özellikle eklem şikayeti olan hastalarda çok önemlidir.

• Hasta aşırı yorgunluktan şikayetçi ise, istirahat ve egzersiz arasındaki doğru dengeyi sağlamak gerekir.

• Fizyoterapistten görüş ve destek alması, uygun egzersizler ve aktiviteyi doğru şekilde artırıp koruması açısından önemlidir.