

ROMATOLOJİ TEORİ, METODOLOJİ VE UYGULAMA

Editör
Prof. Dr. Hilal Ecesoy

Romatoloji Teori, Metodoloji ve Uygulama

Editör

Prof. Dr. Hilal Ecesoy

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Hilal Ecesoy

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Ekim, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

ISBN
978-625-6517-82-0

©copyright
Bu kitabın yayım hakkı Platanus Publishing'e aittir. Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin alınmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Adres: Natoyolu Cad. Fahri Korutürk Mah. 157/B, 06480, Mamak,
Ankara, Türkiye.

Telefon: +90 312 390 1 118
web: www.platanuspublishing.com
e-mail: platanuskita@gmail.com



Platanus Publishing®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1.....	5
Behçet Hastalığı Nörolojik Tutulum	
Mehmet Nur Kaya	
BÖLÜM 2.....	17
Poliarteritis Nodosa	
Özlem Kılıç	
BÖLÜM 3.....	31
Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)	
Reha Baran	
BÖLÜM 4.....	45
Dev Hücreli Arterit	
Merve Sungur Özgünen	



BÖLÜM 1

Behçet Hastalığı Nörolojik Tutulum

Mehmet Nur Kaya¹

Tanım ve Epidemiyoloji

Behçet hastalığı (BH), nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik, tekrarlayan, sistemik bir vaskülitir ve çoklu organ sistemlerini etkiler. En sık görülen bulgular arasında oral ve genital ülserler, kutanöz lezyonlar, oküler ve artiküler tutulum yer alır. Mükokutanöz lezyonlar hastalığın ayırt edici özelliğidir ve genellikle diğer sistemik bulgulardan önce ortaya çıkar; bu nedenle erken tanı ve tedavi açısından önemlidir (1,2). Behçet hastalığı, özellikle “İpek Yolu” olarak bilinen, Uzak Doğu’dan Akdeniz havzasına kadar uzanan coğrafyada daha sık görülür, ancak küresel dağılıma sahiptir. Türkiye’de prevalans 20–420/100.000, İran’da 80/100.000, Birleşik Krallık’ta ise 0,64/100.000 olarak bildirilmiştir (3,4,5). Galler’de yapılan bir çalışmada prevalans 11,1/100.000 olarak saptanmıştır (5).

Hastalık genellikle üçüncü veya dördüncü dekatta başlar ve cinsiyet dağılımı genellikle eşittir, ancak bazı bölgelerde kadınlarda daha sık görülebilir. Çocukluk çağında da görülebilir ve pediatrik olgularda gastrointestinal, nörolojik bulgular ve artralji daha sık, erişkinlerde ise genital ve vasküler lezyonlar daha yaygındır (6). Behçet hastalığının tanısı klinik kriterlere dayanır; çünkü hastalığa özgü bir laboratuvar testi yoktur. En yaygın kullanılan tanı kriterleri Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterleridir (3,6).

Genetik yatkınlık hastalığın gelişiminde önemli rol oynar. HLA-B51 alleli, özellikle İpek Yolu boyunca yaşayan popülasyonlarda, hastalık için en güçlü genetik risk faktörü olarak tanımlanmıştır (1,2). Bununla birlikte, HLA-B51’in düşük prevalansı bazı bölgelerde, başka genetik ve çevresel faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir. Çevresel ve enfeksiyöz tetikleyiciler (ör. *Streptococcus sanguinis*, Herpes simplex virüs-1) genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığı başlatabilir (2,7).

Patogeneizde, Th17 ve IL-17 yollarının aktivasyonu, artmış nötrofil aktivitesi ve etkilenen organlarda belirgin nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu öne çıkar. Hastalık, arter ve venleri, küçük ve büyük damarları tutabilen sistemik bir vaskülitir (1,2,7). Klinik seyir ataklar ve remisyonlarla ilerler; her atak farklı organları etkileyebilir ve şiddeti değişkenlik gösterebilir. Özellikle genç

¹ Uzm. Dr., Hakkâri Devlet Hastanesi, 0000-0003-4368-3078

erkeklerde, büyük damar, nörolojik, gastrointestinal ve kardiyak tutulumlar hastalığa bağlı mortalitenin başlıca nedenleridir (8).

Sonuç olarak, BH, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, çoklu organ tutulumuna yol açan, heterojen ve potansiyel olarak ciddi seyirli bir hastalıktır. Erken tanı ve multidisipliner yaklaşım, hastalığın morbidite ve mortalitesini azaltmada kritik öneme sahiptir (3,4,6).

Nörolojik Tutulumun Sınıflandırılması

Behçet hastalığında nörolojik tutulum, klinik ve radyolojik bulgulara göre genellikle iki ana grupta sınıflandırılır: parankimal ve non-parankimal (ekstra-parankimal) tutulum. Bu temel ayrım, tanı ve tedavi süreçlerinde pratiklik sağlar ve literatürde yaygın olarak kabul görmektedir (9,10).

Parankimal Tutulum

Parankimal tutulum, BH’de nörolojik tutulumun en sık görülen formudur ve merkezi sinir sistemi parankiminde inflamasyon ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %70-80’inde parankimal tutulum saptanır. En sık etkilenen bölgeler beyin sapı, diencephalon, bazal ganglionlar ve spinal korddur (9,10). Beyin manyetik rezonans (MR) genellikle beyin sapı ve bazal ganglionlarda lezyonlar izlenir; spinal kord tutulumu ise daha nadirdir ve “bagel sign” veya “motor nöron” paternleri gibi özgün görüntüleme bulguları tanımlanmıştır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) protein artışı ve pleositoz sık görülür (11,12).

Non-Parankimal (Ekstra-Parankimal) Tutulum

Non-parankimal tutulum, daha çok serebral venöz sinüs trombozu ve buna bağlı intrakraniyal hipertansiyon ile karakterizedir. Klinik olarak şiddetli baş ağrısı, papil ödemi, görme bozuklukları ve bazen fokal nörolojik defisitler ile seyreder. Beyin omurilik sıvısı genellikle sadece basınç artışı gösterir, protein ve hücre sayısı normaldir (11). Arteriyel tutulum ise nadirdir ve büyük/orta boy damarları etkileyerek infarkt, subaraknoid veya parankimal hemoraji, anevrizma ve diseksiyon gibi komplikasyonlara yol açabilir. Non-parankimal tutulumun prognozu genellikle daha iyidir ve parankimal tutulumla birlikte nadiren görülür (12).

Atipik ve Sekonder Nörolojik Tutulumlar

Nadir olarak periferik sinir sistemi tutulumu, izole optik nörit, psikiyatrik sendromlar ve atipik radyolojik paternler de görülebilir. Ayrıca, sistemik BH’ye bağlı sekonder nörolojik komplikasyonlar (örneğin kardiyak emboli, superior vena cava sendromuna bağlı intrakraniyal basınç artışı) ve tedaviye bağlı nörotoksisite de tanımlanmıştır. Son yıllarda, kortikal-subkortikal lezyonlar,

Multiple skleroz-benzeri lezyonlar, tümfektif lezyonlar ve serebral kortikal atrofi gibi atipik tutulum paternleri de bildirilmiştir (13,14).

Klinik Özellikler

Behçet hastalığında nörolojik tutulumun klinik özellikleri, genellikle iki ana başlık altında özetlenir: parankimal ve non-parankimal tutulum. Temel klinik bulgular ve seyir ana hatlarıyla aşağıda sunulmuştur.

Parankimal Tutulum

- **Klinik Bulgular:** Parankimal tutulum, hastaların büyük çoğunluğunda görülür ve en sık beyin sapı, diencephalon, bazal ganglionlar ve spinal kord etkilenir. Baş ağrısı, hemiparezi, ataksi, dizartri, davranış değişiklikleri ve sfinkter bozuklukları öne çıkar. Ayrıca, hareket bozuklukları ve nadiren epilepsi de görülebilir. Beyin MR'de genellikle beyin sapı ve bazal ganglionlarda lezyonlar saptanır. Beyin omurilik sıvısında protein artışı ve pleositoz sık rastlanır (15).
- **Klinik Seyir:** Parankimal tutulumda hastaların çoğu atak ve remisyonlarla seyreden bir klinik izlerken, bir kısmında progresif seyir veya sessiz nörolojik tutulum gelişebilir. Başlangıçta serebellar semptomların olması veya progresif seyir, daha kötü prognoz ile ilişkilidir (16).

Non-Parankimal Tutulum

- **Klinik Bulgular:** Non-parankimal tutulumda en sık serebral venöz sinüs trombozu ve buna bağlı intrakraniyal hipertansiyon görülür. Şiddetli baş ağrısı, papil ödemi ve görme bozuklukları ön plandadır. BOS genellikle sadece basınç artışı gösterir, protein ve hücre sayısı normaldir. Arteriyel tutulum nadirdir ve infarkt, hemoraji gibi komplikasyonlara yol açabilir (15).
- **Klinik Seyir:** Non-parankimal tutulumda prognoz genellikle daha iyidir ve parankimal tutulumla birlikte nadiren görülür (9).

Tanı Yöntemleri

Behçet hastalığında nörolojik tutulumun tanısı, klinik değerlendirme ile birlikte ileri görüntüleme, laboratuvar ve elektrofizyolojik yöntemlerin bütüncül olarak kullanılmasıyla konur. Tanı sürecinde, diğer nörolojik ve sistemik hastalıkların dışlanması da büyük önem taşır (17).

Klinik Değerlendirme

Tanı, öncelikle hastanın uluslararası BH tanı kriterlerini karşılaması ve nörolojik semptomların başka bir hastalıkla açıklanamaması esasına dayanır. Nörolojik muayenede objektif bulguların saptanması, tanı için gereklidir (16).

Görüntüleme Yöntemleri

- **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):** Nörolojik tutulumun tanısında en önemli görüntüleme yöntemidir. Parankimal tutulumda beyin sapı, bazal ganglionlar, diencephalon ve spinal kordda T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlar izlenir. Non-parankimal tutulumda ise serebral venöz sinüs trombozu ve damar yapılarındaki değişiklikler saptanabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hem akut hem de kronik lezyonların değerlendirilmesinde kullanılır ve “bagel sign” veya “motor nöron” gibi özgün paternler tanımlanmıştır (18).
- **Gelişmiş MRG Teknikleri:** Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI), manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) gibi ileri teknikler, lezyonların karakterizasyonunda ve hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde yardımcıdır (18).
- **Vasküler Görüntüleme:** Non-parankimal tutulumda, bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), MR anjiyografi (MRA) ve nadiren dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) ile damar yapıları detaylı olarak incelenebilir (18).

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) Analizi

- Parankimal tutulumda BOS'ta protein artışı ve pleositoz sık görülürken, non-parankimal tutulumda genellikle sadece basınç artışı izlenir ve protein/hücre sayısı normaldir. Beyin omurilik sıvısı analizi, enfeksiyon ve diğer nedenlerin dışlanmasında da kullanılır (9).

Elektrofizyolojik ve Nöropsikolojik Testler

- **Uyarılmış Potansiyeller ve Elektrofizyoloji:** Multimodal uyarılmış potansiyeller, subklinik santral sinir sistemi tutulumunun saptanmasında ve hastalığın objektif olarak değerlendirilmesinde faydalıdır (19).
- **Nöropsikolojik Değerlendirme:** Kognitif bozuklukların ve davranış değişikliklerinin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler kullanılabilir. Özellikle parankimal tutulumda bilişsel işlevlerde bozulma sık görülür (19).

Laboratuvar Testleri ve Diğer Yöntemler

- **Göz Muayenesi ve Görsel Uyarılmış Potansiyeller:** Optik sinir tutulumu ve retina sinir lifi kalınlığının değerlendirilmesi için kullanılabilir (19).
- **Oligoklonal Bantlar:** Nörolojik tutulumda genellikle negatif bulunur ve MS gibi diğer hastalıklardan ayırıcı tanıda yardımcıdır (19).

Ayırıcı Tanı

Behçet hastalığında nörolojik tutulumun tanısında, başta primer baş ağrısı sendromları, psikiyatrik bozukluklar, epilepsi, tümörler, MS ve enfeksiyonlar olmak üzere birçok hastalık dışlanmalıdır. Yanlış tanıdan kaçınmak için laboratuvar ve görüntüleme bulguları dikkatle değerlendirilmelidir (11). Sonuç olarak, tanı sürecinde klinik, radyolojik, laboratuvar ve elektrofizyolojik bulguların birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Özellikle MRG, BOS analizi ve ayırıcı tanı için kapsamlı değerlendirme, nörolojik BH'nin tanısında temel rol oynar.

Behçet hastalığında nörolojik tutulumun prognozu ve seyri, tutulumun tipine, başlangıç bulgularına ve hastalığın ilerleyişine göre değişkenlik gösterir. Parankimal tutulum genellikle daha kötü prognozla seyrederken, non-parankimal tutulum (özellikle venöz sinüs trombozu) daha iyi bir seyir gösterir.

Seyir Tipleri ve Ataklar

- Nörolojik BH'de hastaların çoğu (%70-80) atak ve remisyonlarla seyreden bir klinik izler. Bu hastaların yaklaşık %70'inde sadece bir atak görülürken, %30'unda ise tekrarlayan ataklar veya progresif seyir gelişir (20).
- Parankimal tutulumda, hastaların %41'inde atak ve remisyon, %28'inde atak sonrası ilerleyici seyir, %10'unda ise baştan itibaren progresif seyir izlenir. %21'inde ise sessiz (subklinik) nörolojik tutulum saptanabilir (20).

Prognoz ve Risk Faktörleri

Parankimal tutulumda, beyin sapı, serebellum veya spinal kord bulguları ile başlayan, yüksek BOS pleositozu olan, erken yaşta nörolojik tutulum gelişen, progresif seyir gösteren ve steroid azaltımı sırasında atak geçiren hastalarda prognoz daha kötüdür (20).

Başlangıçta baş ağrısı ile seyreden, tek atak geçiren ve non-parankimal tutulum (özellikle venöz sinüs trombozu) olan hastalarda prognoz daha iyidir; bu grupta ölüm ve kalıcı sakatlık nadirdir (20).

Spinal kord tutulumu, diğer parankimal tutulumlara göre daha ağır seyreder ve bağımsız yaşama oranı daha düşüktür (21).

Uzun Dönem Sonuçlar

- On yıl sonunda parankimal tutulumlu hastaların yaklaşık %45’inde ciddi özürllülük gelişebilir, ancak genel sağkalım oranı yüksektir (%95’in üzerinde) (21).
- Sessiz nörolojik tutulumda ise mortalite ve sakatlık oranı belirgin şekilde daha düşüktür (21).

Nörolojik Behçet Hastalığında Tedavi

Nörolojik Behçet hastalığının tedavisi, hastalığın akut veya kronik/progresif formda olmasına, parankimal ya da non-parankimal tutulum tipine ve hastalığın şiddetine göre şekillenir. Tedavi, atakların kontrolü, nökslerin önlenmesi ve hastalığın ilerlemesinin durdurulmasını hedefler. Standart, kanıta dayalı tedavi kılavuzları olmamakla birlikte, mevcut uygulamalar aşağıda detaylandırılmıştır (22).

Akut Dönem Tedavisi

- **Yüksek Doz Kortikosteroidler:** Akut ataklarda, hem parankimal hem de non-parankimal tutulumda yüksek doz intravenöz kortikosteroidler (ör. metilprednizolon) ilk tercihtir. Ardından doz azaltılarak oral kortikosteroid tedavisine geçilir (22).
- **İmmünsüpresifler:** Akut parankimal tutulumda, kortikosteroidlere ek olarak azatiyoprin veya mikofenolat mofetil gibi immünsüpresif ajanlar önerilir. Özellikle relapsların önlenmesinde ve hastalığın ilerlemesinin kontrolünde etkilidirler (22).

İdame ve Progresif Hastalık Tedavisi

- **Metotreksat:** Kronik progresif nörolojik Behçet hastalığında düşük doz metotreksat önerilmektedir (23).
- **Siklofosfamid:** Yüksek riskli veya kötü prognozlu hastalarda intravenöz siklofosfamid ve kortikosteroid kombinasyonu kullanılabilir (24).
- **Biyolojik Ajanlar:** Konvansiyonel tedavilere dirençli veya tolere edemeyen hastalarda, özellikle infliksimab gibi anti-TNF- α ajanları etkili bulunmuştur. Şiddetli ve hızlı ilerleyen olgularda ilk seçenek olarak da düşünülebilir (24).

- **Diğer Biyolojik ve Hedefe Yönelik Tedaviler:** Tocilizumab (anti-IL-6), interlökin-1 inhibitörleri, B-hücre deplesyon tedavileri ve nadiren interferon-alfa veya intravenöz immünglobulinler, çoklu ilaç direnci olan veya ağır olgularda alternatif seçeneklerdir (24).

Referanslar

1. Alpsoy, E. (2016). Behçet's disease: A comprehensive review with a focus on epidemiology, etiology and clinical features, and management of mucocutaneous lesions. *The Journal of Dermatology*, 43.
2. Alpsoy, E., Bozca, B., & Bilgic, A. (2021). Behçet Disease: An Update for Dermatologists. *American Journal of Clinical Dermatology*, 22, 477 – 502
3. Davatchi, F., Chams-Davatchi, C., Shams, H., Shahram, F., Nadji, A., Akhlaghi, M., Faezi, T., Ghodsi, Z., Abdollahi, B., Ashofteh, F., Mohtasham, N., Kavosi, H., & Masoumi, M. (2017). Behcet's disease: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13, 57-65.
4. Fazaa, A., Makhlof, Y., Massoud, F., Miladi, S., Boussaa, H., Ouenniche, K., Souebni, L., Kassab, S., Chekili, S., Abdelghani, B., & Laatar, A. (2024). Behçet disease: epidemiology, classification criteria and treatment modalities. *Expert Review of Clinical Immunology*, 20, 1437-1448.
5. Ashman, A., Tucker, D., Williams, C., & Davies, L. (2022). Behçet's disease in Wales: an epidemiological description of national surveillance data. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17.
6. Yıldız, M., Haşlak, F., Adroviç, A., Şahin, S., Koker, O., Barut, K., & Kasapcopur, O. (2021). Pediatric Behçet's Disease. *Frontiers in Medicine*, 8.
7. Greco, A., De Virgilio, A., Ralli, M., Ciofalo, A., Mancini, P., Attanasio, G., De Vincentiis, M., & Lambiase, A. (2018). Behçet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmunity reviews*, 17 6, 567-575.
8. Yazici, Y., Hatemi, G., Bodaghi, B., Cheon, J., Suzuki, N., Ambrose, N., & Yazici, H. (2021). Behçet syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 7, 1-14.
9. Siva, A., Kantarci, O., Saip, S., Altintas, A., Hamuryudan, V., Işlak, C., Koçer, N., & Yazici, H. (2001). Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *Journal of Neurology*, 248, 95-103.
10. Uygunoğlu, U., & Siva, A. (2021). An uncommon disease included commonly in the differential diagnosis of neurological diseases: Neuro-Behçet's syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 426.
11. Uygunoğlu, U., & Siva, A. (2018). Behçet's Syndrome and Nervous System Involvement. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18, 1-11.
12. Akman-Demir, G., Serdaroğlu, P., & Taşcı, B. (1999). Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *The*

- Neuro-Behçet Study Group. *Brain: a journal of neurology*, 122 (Pt 11), 2171-82.
13. Siva, A., & Saip, S. (2009). The spectrum of nervous system involvement in Behçet's syndrome and its differential diagnosis. *Journal of Neurology*, 256, 513-529.
 14. Mayssa, B., Tounsi, H., Garbouj, W., Wafa, S., & Amri, R. (2024). AB0049 Neuro-Behçet's Disease: Epidemiological, Clinical, Paraclinical And Therapeutic Characteristics. *Scientific Abstracts*.
 15. Bolek, E., Sarı, A., Kılıç, L., Kalyoncu, U., Kurne, A., Oguz, K., Topcuoglu, M., Ertenli, I., & Karadag, O. (2019). Clinical features and disease course of neurological involvement in Behçet's disease: HUVAC experience. *Multiple sclerosis and related disorders*, 38, 101512.
 16. Makkawi, S., Aljafari, D., Alsharif, R., Maaddawi, H., Alwagdani, A., Aljumah, T., Alghweinem, Z., Alshehri, S., Khojah, O., Halawani, A., Adas, R., Abulaban, A., & Malik, A. (2024). The clinical and radiological features and prevalence of Neuro-Behçet's Disease: A retrospective cohort multicenter study in Saudi Arabia.. *Multiple sclerosis and related disorders*, 85, 105558.
 17. Nas, E., Caliskan, E., Gulec, Z., Uygunoğlu, U., Tutuncu, M., Saip, S., Siva, A., & Hatemi, G. (2024). Mimickers of nervous system involvement among patients with Behçet's syndrome.. *Journal of neurology*.
 18. Barburoğlu, M., Beyaz, P., & Sencer, N. (2021). Imaging of Neuro-Behçet's Disease. , 91-106
 19. Gündüz, T., Kürtüncü, M., Matur, Z., Tüzün, E., Limon, U., Tanyıldız, B., İzgi, B., Erdoğan, N., Öge, A., Gürvit, H., Bilgiç, B., & Akman-Demir, G. (2020). Laboratory and clinical correlates of brain atrophy in Neuro-Behçet's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 414.
 20. Eroğlu, D., Torgutalp, M., Sezer, S., Boyvat, A., Yucesan, C., & Ateş, A. (2020). SAT0273 Prognostic Factors For Poor Outcome In Behçet's Syndrome with Neurological Involvement: Results From A Clinical Long-Term Follow-Up Of A Single Centre. *Annals of the Rheumatic Diseases*.
 21. Yesilot, N., Mutlu, M., Gungor, O., Baykal, B., Serdaroğlu, P., & Akman-Demir, G. (2007). Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. *European Journal of Neurology*, 14.
 22. Sota, J., Capuano, A., Emmi, G., Iannone, F., Cantarini, L., Hatemi, G., & Lopalco, G. (2023). Therapeutic approach to central nervous system involvement of Behçet's disease. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 61, 152206.

23. Kürtüncü, M., Altunrende, B., & Akman, G. (2021). Treatment of Neuro-Behçet's Disease. 123-149.
24. Haghghi, B. (2009). Treatment of neuro-Behçet's disease: an update. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9, 565-574.



BÖLÜM 2

Poliarteritis Nodosa

Özlem Kılıç¹

1. Giriş

Poliarteritis nodosa (PAN), arteriyol veya kılcal damarları etkilemeksizin, orta ve küçük çaplı arterlerde nekrotizan inflamasyonla seyreden bir vaskülitir. PAN'ın tanımlanması, hastalığın yeni nedenlerinin ortaya konması, antinötrofil sitoplazmik antikörler (ANCA) ve kriyoglobulin testleri gibi ileri tanı yöntemlerinin gelişmesiyle zaman içinde evrim geçirmiştir. Bu gelişmeler sonucunda, idiopatik (primer) PAN giderek daha nadir görülür hale gelmiştir. Bu nedenle, hepatit B enfeksiyonu gibi belirgin bir etiyolojiye bağlı gelişen sekonder PAN ile primer PAN'ı ayırt etmek büyük önem taşımaktadır (1)

2. Tarihçe

Poliarteritis nodosa PAN, ilk olarak 1866 yılında Kussmaul ve Maier tarafından tanımlanmıştır. Araştırmacılar, PAN'ı “vücuttaki atardamarları etkileyen; büyük damarları (aort ve dalları), küçük damarları (arteriyoller, kılcal damarlar ve venüller) ile pulmoner damarları koruyan, düzensiz nodüler bir görünüm” olarak tarif etmişlerdir (2). 1952 yılında patolog Pearl Zeek, PAN'ı ilk kez sınıflandırarak aşırı duyarlılık vaskülit, alerjik vaskülit, PAN ve temporal arterit gibi alt gruplar arasında ayırım yapmıştır. Bu sınıflar günümüzde sırasıyla ürtiker vaskülit, eozinofilik granülomatozis ile polianjiit, PAN ve dev hücreli arterit olarak bilinmektedir. PAN'ın en güncel tanımı ise 2012 Chapel Hill Konsensüs Konferansı'nda yapılmış; bu tanıma göre PAN, “glomerülonefrit ve ANCA pozitifliği olmaksızın, orta veya küçük arterlerde nekrotizan arterit ile karakterize bir vaskülit” olarak tanımlanmıştır (3,4).

Hepatit B virüsüyle ilişkili PAN, 1984 ile 1990 yılları arasında en yüksek yaygınlığa ulaşmış, ancak etkili aşılama programlarının devreye girmesiyle birlikte sıklığında belirgin bir azalma görülmüştür. 2014 yılında ise, iki bağımsız araştırma grubu, PAN'lı hastaların bir alt grubunda genetik bir etiyoloji saptamıştır. Özellikle ADA2 genindeki mutasyonların, adenoazin deaminaz 2 eksikliği (DADA2) adı verilen bir immün yetmezlik tablosuna yol açtığı; bu durumun sitopenilerle birlikte öncelikli olarak orta çaplı damarları tutan sistemik vaskülitte neden olduğu belirlenmiştir (5).

¹ Uzm. Dr., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji bölümü, Ankara, Türkiye, ORCID: 0000-0001-9582-4376

3. Epidemiyoloji

Birincil PAN'ın yıllık görülme sıklığı, hastalığın isimlendirilmesindeki değişiklikleri de yansıtacak şekilde zaman içinde azalmıştır. İnsidansın yılda milyon kişi başına 1,6–1,9 arasında olduğu, prevalansın ise milyonda yaklaşık 30 olduğu tahmin edilmektedir (5). Hastalığın görülme sıklığında kuzey-güney ekseninde ve mevsimsel farklılıklar gözlenmiştir. PAN'ın genel yaygınlığını belirlemede zorluklar yaşanmasının başlıca nedenleri; özgül serum belirteçlerinin bulunmaması, heterojen sınıflandırma kriterlerinin kullanılması ve çeşitli genetik ve çevresel yatkınlaştırıcı faktörlerin etkili olmasıdır (3). Primer PAN tanısı genellikle 40–50 yaş arasında konmakla birlikte, ortalama yaşı 9 olan çocuk olguları da içeren geniş bir yaş aralığı bildirilmiştir. Erişkinlerde erkeklerde biraz daha yüksek oranda görülürken (1,6–1,9:1), pediatrik popülasyonda cinsiyet oranı 1:1'e yakındır (5).

4. Patoloji

PAN, tipik olarak segmental, nekrotizan ve transmural inflamasyonla karakterize olup; çoğunlukla küçük ve orta çaplı arterleri etkiler. Ancak teorik olarak her boyuttaki arter tutulabilir. Hastalık sıklıkla visceral ve müsküler arterleri, özellikle de bu damarların dallarını etkiler. Biyopsi örneklerinde farklı inflamasyon ve skarlaşma evrelerine ait lezyonların aynı anda görülmesi yaygındır. Arter duvarında gelişen inflamasyon sonucunda fibrinoid nekroz oluşabilir ve bu durum mikroanevrizma gelişimine yol açabilir. Zamanla, bu komplikasyonlar fibrotik skarlaşmaya ve vasküler anevrizmalara ilerleyerek, damar rüptürü sonucu ciddi kanamalara neden olabilir (3).

Akut fazda; makrofajlar, T lenfositleri, nötrofiller ve eozinofillerden oluşan hücresel infiltrat genellikle tunika mediada yer alır; ancak tunika interna ve tunika eksternaya da yayılım gösterebilir. PAN'ın ayırt edici özelliklerinden biri, diğer bazı vaskülitlerin aksine granülom içermemesidir. Ayrıca, aynı biyopsi örneğinde vasküler inflamasyonun farklı evrelerinin eş zamanlı olarak gözlenmesi hastalığın karakteristik bir özelliğidir (3). Böbrek tutulumu durumunda PAN glomerülonefrite yol açmaz; glomerülonefrit varlığı durumunda alternatif tanıların araştırılması gerekir (5).

5. Klinik Belirtiler

PAN'ın belirti ve semptomları, damar duvarlarında meydana gelen hasara bağlıdır ve potansiyel olarak tüm organ sistemlerini etkileyebilir. Klinik bulgular, çoğunlukla orta çaplı arterlerin iskemisine bağlı olarak gelişir. En sık karşılaşılan belirtiler; kas-iskelet sistemi, sinir sistemi, cilt ve böbrekleri ilgilendiren yapısal, nörolojik, kutanöz veya renal bulgulardır (3,5).

5.1. Genel Belirtiler (%85–93)

Ateş, asteni, miyalji, kilo kaybı ve artralji gibi genel ve özgül olmayan semptomlar, genellikle PAN'ın ilk belirtilerini oluşturur. Bu semptomlar, hastaların %90'ından fazlasında görülmektedir (3).

5.2. Nörolojik (%59–79)

Hastaların üçte ikisinden fazlasında nörolojik bulgular görülür ve en yaygın tutulum, periferik sinirlerin motor ve duyu liflerini etkileyen mononöritis multiplekstir. Periferik nöropati genellikle distaldır, asimetrik seyreder ve hızlı başlangıçlı olabilir; çoğu zaman lokalize cilt ödemi ile ilişkilidir. Derin duyu nadiren etkilenir ve bu, ayırıcı tanı açısından önem taşır. Sakatlayıcı bir komplikasyon olan düşük ayak, bazen ilk bulgu olarak ortaya çıkabilir. Kraniyal sinir tutulumuna nadiren rastlanır (%1'den az). İnme gibi santral sinir sistemi bulguları hastaların %2–10'unda, genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. Klasik PAN ile karşılaştırıldığında, DADA2 hastalarında bu tür santral nörolojik bulgular, özellikle inme, daha erken yaşta ve daha sık görülmektedir (3,6).

5.3. Deri (%50–59)

Purpura, nodül, livedo retikularis ve nekrotik ülserler gibi cilt lezyonları PAN hastalarının yaklaşık yarısında görülür. Vaskülit düşündüren cilt bulguları varlığında deri biyopsisi yapılması önerilir. Biyopsi, orta çaplı arterlerin yer aldığı deri altı tabakaları da içerecek şekilde yeterince derin olmalıdır. Sadece ciltle sınırlı olan ve “kutanöz PAN” olarak adlandırılan alt tip, klasik PAN'dan farklıdır ve ayrı bir tedavi yaklaşımı gerektirir (3,7).

5.4. Böbrek (%15–75)

PAN'da böbrek tutulumu genellikle anevrizma ve stenoz ile karakterizedir. En sık interlober ve renal arterler etkilenir; daha nadiren interlobüler ve arkuat arterler de tutulabilir. Bu damar lezyonları; hipertansiyon (vakaların yaklaşık %35'inde), hafif düzeyde proteinüri, mikro veya makro hematüri ve renal enfarktüs gibi klinik tablolara yol açabilir. Her ne kadar hastaların %75'ine kadarında böbrek tutulumu saptansa da, böbrek yetmezliği yalnızca olguların yaklaşık %15'inde gelişir. Glomerüler tutulum ise oldukça nadirdir.

Anevrizmanın rüptüre olması sonucu gelişen spontan perirenal kanama ve embolizasyon veya nefrektomi gerektiren komplikasyonlar seyrek görülmekle birlikte, yaşamı tehdit edici olabilir (3,8).

5.5. Gastrointestinal (%22-38)

PAN'da gastrointestinal bulgular oldukça yaygındır ve her üç hastadan birinde karın ağrısı raporlanmaktadır. Mezenterik arterlerdeki vaskülit, şiddetli inflamasyona yol açarak bağırsak iskemisi, perforasyon ve kanama gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Safra kesesi tutulumu, kilo kaybıyla birlikte malabsorpsiyon ve pankreatit gibi durumlar da PAN'lı hastalarda gözlemlenmiştir. Nadir fakat ciddi vakalarda, hepatik arter anevrizması gelişebilir ve bu durum akut karaciğer yetmezliğiyle sonuçlanarak yüksek mortalite riski taşıyabilir. Gastrointestinal tutulum, genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir; bu durumu yaşayan hastalarda ölüm oranı yaklaşık %25'tir. Mezenterik arter tutulumunun tanısı zor olabilir ve özellikle dışa yansıyan bulguların sınırlı olduğu durumlarda konvansiyonel anjiyografi değerli bir tanı yöntemidir (3,9).

5.6. Genital (%15-17)

Orşit veya orşitsiz testis ağrısı gibi semptomlar, PAN'a özgü olası belirtiler arasında tanımlanmıştır; ancak benzer bulgular Behçet hastalarında da görülebilir. Bu nedenle, tanısız açıdan testis biyopsisi faydalı olabilir (3).

5.7. Kardiyovasküler (%7-78)

Koroner arter vaskülitine bağlı kalp tutulumu, genellikle miyokardiyumu etkiler. En sık tutulan koroner arterler; sol anterior inen arter, sirkumfleks dallar ve sağ koroner arterdir. Perikardit ise daha nadir görülür ve genellikle önceden mevcut olan miyokardiyal tutulumun bir sonucudur. Çölyak arter tutulumu ve yeni başlayan hipertansiyon, koroner tutulum açısından potansiyel risk faktörleri olarak değerlendirilir. Kalp yetmezliği genellikle hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkar. Kontrolsüz hipertansiyonun sonucu olarak gelişebilecek hipertrofik kardiyomiyopati; ventriküler taşikardi ve senkop gibi ciddi kardiyak komplikasyonları tetikleyebilir. Vasküler tutulum açısından ise, vasa vasorum nekrozu nedeniyle büyük damarlar da etkilenebilir (3,10).

5.8. Diğer Belirtiler

PAN hastalarının yaklaşık %9'unda oftalmolojik bulgular görülür. Bu bulgular arasında retinal vaskülit, sklerit, üveit ve keratit yer alabilir (5). Granülomatozis polianjiit, eozinofilik granülomatozis polianjiit ve mikroskobik polianjiit gibi diğer sistemik vaskülit formlarından farklı olarak,

PAN'da belirgin pulmoner tutulum genellikle bulunmaz. Kas tutulumu ise nonspesifik miyaljiden başlayarak pareziye kadar değişen geniş bir yelpazede görülebilir. Kas biyopsileri, olguların yaklaşık %50'sinde PAN ile ilişkili inflamatuvar değişiklikler ortaya koyar (3).

6. Tanı

PAN için özgün bir serolojik test bulunmamaktadır. Tanı, uyumlu klinik tablo, ayırıcı tanıların dışlanması ve karakteristik biyopsi ya da görüntüleme bulgularıyla doğrulama esasına dayanır. Motor sinir tutulumu olan hastalarda sinir ve/veya kas biyopsisi düşünülmelidir. Amerikan Romatoloji Koleji, tanı doğruluğunu artırmak amacıyla kombine sinir ve kas biyopsisini önermektedir. Sural sinir gibi yalnızca duysal sinirlerin biyopsisi, motor fonksiyon kaybı riskini azaltmak için tercih edilir. Cilt tutulumu olan olgularda ise tam kat deri biyopsisi önerilir (3,11).

Bazı durumlarda doku biyopsisi mümkün olamayabilir. Bu gibi durumlarda, klinik tabloyla uyumlu karakteristik görüntüleme bulguları tanı için yeterli kabul edilebilir. Amerikan Romatoloji Koleji ayrıca PAN tanısını desteklemek ve hastalığın evresini belirlemek amacıyla abdominal görüntüleme önermektedir. Orta boy damarların değerlendirilmesinde doğrudan kateter anjiyografisi, manyetik rezonans anjiyografi veya bilgisayarlı tomografi anjiyografi gibi noninvaziv yöntemler kullanılabilir. Görüntüleme bulguları sıklıkla böbrek ya da gastrointestinal damarlarda mikroanevrizmalar şeklindedir; ayrıca tkayıcı ya da stenotik lezyonlar da izlenebilir (3,11).

Periferik nöropati görülen hastalarda, sinir iletim çalışmaları tipik olarak asimetrik, distal ve aksonal bir nöropatiyi ortaya koyar. Ayırıcı tanının dışlanması amacıyla ANCA, kriyoglobulinler, ANA (gerekirse spesifik nükleer antikorlarla birlikte), anti-GBM antikorları, romatoid faktör ve kompleman düzeyleri değerlendirilmelidir. PAN tanısı konulan tüm hastalar hepatit B ve C virüsleri, HIV ve parvovirüs B19 açısından da taranmalıdır (3,11).

7. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda öncelikle aşağıdaki hastalıklar ve durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (3):

- ANCA ilişkili vaskülitler
- Kriyoglobulinemik vaskülit
- IgA vaskülit
- İlaçlara bağlı gelişen vaskülit

- Ürtikeryal vaskülit
- Anti-GBM hastalığı
- Enfeksiyöz endokardit
- Mikotik anevrizmalara bağlı distal embolizasyon
- Segmental arteriyel medioliz
- Fibromüsküler displazi
- Ateroskleroz
- Trombotik bozukluklar
- Emboli hastalığı
- Ergotizm
- Radyasyon kaynaklı fibrozis
- Malign atrofik papülozis
- DADA2

7.1. DADA2

ADA2 genindeki mutasyonlar, daha önce PAN olarak sınıflandırılan bazı hastaların altta yatan nedenini açıklamaktadır. DADA2 hastalarında, histolojik ve klinik açıdan klasik PAN'dan ayırt edilemeyen orta damar vaskülit ve ciddi sistemik bulgular görülebilir. Özellikle merkezi sinir sistemi tutulumu —inme dahil— bu hastalarda daha yaygındır. DADA2, PAN'ı taklit eden pek çok bulguya yol açabilir: konstitüsyonel semptomlar, viseral arter anevrizmaları, hipertansiyon, testis enfarktüsü, deri altı nodülleri, livedo, nekrotik ülserler, periferik nöropati, retinal vaskülit, üveit, koroner arterit ve dijital nekroz gibi (3,12).

Klasik PAN'dan farklı olarak DADA2 hastalarında hematolojik ve immün yetmezlik bulguları da olabilir. Hematolojik belirtiler arasında sitopeniler, hepatosplenomegali, miyelofibroz ve makrofaj aktivasyon sendromu yer alırken; immün yetmezlik, antikor eksikliğinden CIVD'e kadar uzanabilir. Bu bulgular, DADA2'yi idiyopatik PAN'dan ayırt etmede önemli ipuçları sağlar (3,12).

Hastaların çoğu çocukluk çağında belirti verir, ancak erişkin başlangıçlı olgular da mevcuttur. Özellikle genç yaşta PAN tanısı alan, ailesinde benzer öyküsü olan, açıklanamayan inme geçiren ya da standart tedavilere dirençli hastalarda DADA2 mutlaka düşünülmelidir. Tanı, ADA2 gen mutasyonunun

genetik olarak gösterilmesi ve/veya düşük serum ADA2 aktivitesinin saptanması ile konur (3,12).

Hastalığın hafif seyreden formları asemptomatik olabileceğinden, erken tanı ve uygun tedavi hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Bu nedenle DADA2 hastalarının aile bireyleri de taranmalıdır (3,12).

8. Prognoz

Geçmişte PAN'da 5 yıllık sağkalım oranı %15'in altında iken, günümüzde etkili tedavi yaklaşımlarıyla bu oran %88'e kadar yükselmiştir. Çocuk hastalarda ise genel ölüm oranı oldukça düşüktür (%1,1; ortalama 4 yıllık takipte). Prognoz; hastalığın yaygınlığı, tutulan organ sistemleri ve yanıt alınan tedaviye göre değişkenlik gösterir. Cilt tutulumuyla sınırlı olgularda sağkalım oranları daha yüksektir. Nüks oranı ilk yılda yaklaşık %10, beş yıl içinde ise %25'e kadar çıkabilir. Bununla birlikte, bazı hastalarda hastalık monofazik bir seyir izleyebilir (3).

Fransa'daki uzun dönem kohort çalışmaları, yüksek ölüm riskiyle ilişkili klinik faktörleri tanımlamış ve bu doğrultuda Beş Faktör Skoru (FFS) geliştirilmiştir. Aşağıdaki risk faktörlerinden en az birine sahip hastalar daha yüksek mortalite riski taşımaktadır:

- Kardiyak tutulum
- Gastrointestinal tutulum
- Böbrek tutulumu (kreatinin >1,6 mg/dL)
- Proteinüri >1 g/gün
- Merkezi sinir sistemi tutulumu

Revize edilen FFS, 65 yaş üstü olmayı ek bir risk faktörü; kulak, burun, boğaz tutulumunu ise koruyucu bir faktör olarak tanımlar. Klinik araştırmalar FFS'ye göre tedavi planlarını risk bazlı tabakalandırmış ve ağır hastalığı olanların daha yoğun tedaviden fayda görebileceğini öne sürmüştür (11,13,14).

İskemiye bağlı uç organ hasarı PAN'da önemli bir morbidite nedenidir. Kalıcı periferik nöropati, bağırsak perforasyonu, inme, kontrolsüz hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı ve görme kaybı bu hasta grubunda sık görülen komplikasyonlardandır (3).

9. Tedavi

PAN için tedavi yaklaşımları genellikle zayıf ampirik kanıtlara dayanmakta olup, çoğunlukla hastalığın şiddetine göre uyarlanmış ve diğer vaskülit türlerine yönelik önerilerden türetilmiştir. Hafif PAN; konstitüsyonel semptomlar, artrit veya cilt lezyonları gibi yaşamı veya organ fonksiyonunu tehdit etmeyen bulgularla sınırlıyken, orta ila şiddetli PAN ise arteriyel stenoz (özellikle renal arterler ve aortu tutanlar) ile birlikte kalp, periferik sinir sistemi veya gastrointestinal sistemi etkileyen iskemik komplikasyonları içerebilir. Hastalık şiddetinin risk sınıflandırmasında, her biri +1 puan olarak değerlendirilen proteinüri > 1 g/gün, serum kreatin > 140 µmol/L, kardiyomiyopati, ciddi gastrointestinal tutulum ve santral sinir sistemi tutulumunu içeren 1996 tarihli FFS kullanılabilir (3,15,16).

9.1. Hafif PAN (FFS 0) tedavisi

Tedavi yalnızca GK içerebilir. GK kullanımının bir immünosüpresif ajanla desteklenmesinin klinik yararı net olarak kanıtlanmamış olsa da, %40'a varan yüksek nöks oranını azaltma ve steroid kullanımını azaltma potansiyeli nedeniyle bu yaklaşım tercih edilebilir. Ancak kılavuzlar arasında bu konuda görüş birliği yoktur. Fransız protokolü, glukokortikoidleri genellikle tek başına reçete eder; metotreksat veya azatioprini yalnızca dirençli veya intolerans gelişen durumlarda ekler. Buna karşılık, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 2021 kılavuzları, tedaviye başlangıçta kombine yaklaşımı savunmakta; azatioprin (2–3 mg/kg/gün oral) veya metotreksatın (tercihen 0,3 mg/kg/hafta subkutan) GK ile birlikte kullanılmasını önermektedir. (3,15,16).

9.2. Orta ila şiddetli PAN (FFS > 0) tedavisi

Tedaviye genellikle intravenöz glukokortikoid (GK) ile birlikte, tercihen siklofosfamid gibi bir immünosüpresif ajanla başlanır. Bu başlangıç, ACR tarafından, tedaviyle veya tedavisiz klinik belirtilerin tamamen ortadan kalktığı hastalık remisyonunu hedefleyen, 3–6 ay süren indüksiyon fazını tanımlar. İlk aşamada, günlük en az 1 mg/kg prednizon eşdeğeri doz önerilir ve bu doz genellikle 60 mg/gün ile sınırlandırılır. Şiddetli klinik belirtiler varlığında intravenöz metilprednizolon bolusları tercih edilir. Eğer remisyon sağlanamazsa, siklofosfamid tedavisi uzatılabilir; ancak olası toksisite riskleri nedeniyle 6 aydan uzun kullanılmaması önerilmektedir (3,15,16).

Rituksimab, mikofenolat mofetil, tosilizumab, anti-TNF alfa ajanları, JAK inhibitörleri, intravenöz immünoglobulinler ve plazma değişimi gibi alternatif

tedavi seçenekleri yeterince araştırılmamıştır ve bu nedenle yalnızca refrakter veya nükseden olgularda, seçilmiş hastalar için düşünülmelidir (3,17).

Tedavi süreci, indüksiyon fazını takiben nüksleri önlemeye yönelik idame fazıyla devam eder. Siklofosfamid ile tam remisyon sağlanan hastalarda, tedavi azatioprin veya metotreksatla 12–18 ay sürdürülür. Sekonder PAN formlarında tedavi, altta yatan nedenin yönetimine odaklanır. Örneğin, HBV ile ilişkili PAN'da öncelikli yaklaşım antiviral tedavidir; ağır olgularda kortikosteroid ve plazma değişimi de düşünülebilir. PAN, myelodisplastik sendrom (MDS) ile birlikte görüldüğünde, MDS'ye yönelik tedavi vaskülit belirtilerini hafifletebilir. ACR 2021 kılavuzlarına göre, DADA2 ile ilişkili PAN'da steroidler ve anti-TNF ajanları (etanersept, infliksimab, adalimumab) önerilmektedir. Hematopoietik kök hücre nakli (HSCT), sitopeniyi gidermede etkili bulunmuştur. Ayrıca, primer immün yetmezliğe bağlı vaskülitler biyoterapiler, HSCT veya intravenöz immünoglobulin ile tedavi edilebilir (3,15,16).

10. Sonuç

Geçmişte sistemik nekrotizan vaskülitin en yaygın formu olarak kabul edilen idiyopatik PAN, sekonder nedenlerin tanımlanması ve hastalık sınıflamalarındaki değişiklikler sonucunda günümüzde daha nadir görülmektedir. Serolojik bir belirtecin olmaması nedeniyle tanı süreci hâlâ zorludur ve genellikle klinik özellikler, biyopsi ve/veya görüntüleme bulgularının bir kombinasyonuna dayanır. Tanı sırasında hastalığı taklit eden durumlar ve sekonder nedenler mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. PAN tedavisinde yaklaşım, hastalığın özgül bulguları ve şiddetine göre şekillenen immünosüpresif tedavilere dayanmaktadır (5).

11. Kaynaklar

1. Jennette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., Basu, N., Cid, M. C., Ferrario, F., Flores-Suarez, L. F., Gross, W. L., Guillevin, L., Hagen, E. C., Hoffman, G. S., Jayne, D. R., Kallenberg, C. G., Lamprecht, P., Langford, C. A., Luqmani, R. A., Mahr, A. D., Matteson, E. L., Merkel, P. A., Ozen, S., ... Watts, R. A. (2013). 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis and rheumatism*, 65(1), 1–11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
2. Stone J. H. (2007). Vasculitis: a collection of pearls and myths. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 33(4), 691–v. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2007.09.002>
3. Wolff, L., Horisberger, A., Moi, L., Karampetsou, M. P., & Comte, D. (2023). Polyarteritis Nodosa: Old Disease, New Etiologies. *International journal of molecular sciences*, 24(23), 16668. <https://doi.org/10.3390/ijms242316668>
4. Karadag, O., & Jayne, D. J. (2018). Polyarteritis nodosa revisited: a review of historical approaches, subphenotypes and a research agenda. *Clinical and experimental rheumatology*, 36 Suppl 111(2), 135–142.
5. Springer, J. M., & Byram, K. (2023). Polyarteritis nodosa: an evolving primary systemic vasculitis. *Postgraduate medicine*, 135(sup1), 61–68. <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2088940>
6. de Boysson, H., & Guillevin, L. (2019). Polyarteritis Nodosa Neurologic Manifestations. *Neurologic clinics*, 37(2), 345–357. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.01.007>
7. Stewart, M., Lo, A., Shojania, K., Au, S., Seidman, M. A., Dutz, J. P., & Chan, J. (2022). Cutaneous polyarteritis nodosa diagnosis and treatment: A retrospective case series. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 87(6), 1370–1373. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.009>
8. Maritati, F., Iannuzzella, F., Pavia, M. P., Pasquali, S., & Vaglio, A. (2016). Kidney involvement in medium- and large-vessel vasculitis. *Journal of nephrology*, 29(4), 495–505. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0303-8>
9. Gendreau, S., Porcher, R., Thoreau, B., Paule, R., Maurier, F., Goulenok, T., Frumholtz, L., Bernigaud, C., Ingen-Housz-Oro, S., Mekinian, A., Audemard-Verger, A., Gaillet, A., Perard, L., Samson, M., Sonnevile, R., Arlet, J. B., Mirouse, A., Kahn, J. E., Charpentier, J., Hachulla, É., ... French Vasculitis Study Group (2021). Characteristics and risk factors for poor outcome in patients with systemic vasculitis involving the gastrointestinal tract. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 51(2), 436–441. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.03.002>

10. Lai, J., Zhao, L., Zhong, H., Zhou, J., Guo, X., Xu, D., Tian, X., Zhang, S., & Zeng, X. (2021). Characteristics and Outcomes of Coronary Artery Involvement in Polyarteritis Nodosa. *The Canadian journal of cardiology*, 37(6), 895–903. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.11.011>
11. Chung, S. A., Gorelik, M., Langford, C. A., Maz, M., Abril, A., Guyatt, G., Archer, A. M., Conn, D. L., Full, K. A., Grayson, P. C., Ibarra, M. F., Imundo, L. F., Kim, S., Merkel, P. A., Rhee, R. L., Seo, P., Stone, J. H., Sule, S., Sundel, R. P., Vitobaldi, O. I., ... Mustafa, R. A. (2021). 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Polyarteritis Nodosa. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 73(8), 1384–1393. <https://doi.org/10.1002/art.41776>
12. Kendall, J. L., & Springer, J. M. (2020). The Many Faces of a Monogenic Autoinflammatory Disease: Adenosine Deaminase 2 Deficiency. *Current rheumatology reports*, 22(10), 64. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00944-1>
13. Bourgarit, A., Toumelin, P. L., Pagnoux, C., Cohen, P., Mahr, A., Guern, V. L., Mouthon, L., Guillevin, L., & French Vasculitis Study Group (2005). Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine*, 84(5), 323–330. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000180793.80212.17>
14. Guillevin, L., Lhote, F., Gayraud, M., Cohen, P., Jarrousse, B., Lortholary, O., Thibult, N., & Casassus, P. (1996). Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine*, 75(1), 17–28. <https://doi.org/10.1097/00005792-199601000-00003>
15. Guillevin, L., Pagnoux, C., Seror, R., Mahr, A., Mouthon, L., Toumelin, P. L., & French Vasculitis Study Group (FVSG) (2011). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine*, 90(1), 19–27. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318205a4c6>
16. Terrier, B., Darbon, R., Durel, C. A., Hachulla, E., Karras, A., Maillard, H., Papo, T., Puechal, X., Pugnet, G., Quemeneur, T., Samson, M., Taille, C., Guillevin, L., & Collaborators (2020). French recommendations for the management of systemic necrotizing vasculitides (polyarteritis nodosa and ANCA-associated vasculitides). *Orphanet journal of rare diseases*, 15(Suppl 2), 351. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01621-3>
17. Hadjadj, J., Canzian, A., Karadag, O., Contis, A., Maurier, F., Sanges, S., Sartorelli, S., Denis, L., de Moreuil, C., Durel, C. A., Durupt, S., Jachiet, M., Rouzaud, D., Salvarani, C., Padoan, R., Dagna, L., Bonnet, F., Agard, C., Moulinet, T., Hermet, M., ... Terrier, B. (2022). Use of biologics to treat

relapsing and/or refractory polyarteritis nodosa: data from a European collaborative study. *Rheumatology (Oxford, England)*, 62(1), 341–346.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac332>



BÖLÜM 3

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF)

Reha Baran¹

Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF), tekrarlayan ateş ile birlikte serozit, artrit veya erizipel benzeri eritemle karakterize ataklarla seyreden en sık görülen kalıtsal otoinflamatuar hastalıktır (Sohar, Gafni, Pras, & Heller, 1967). Akdeniz'in çevresindeki ülkelerde yaygındır ve özellikle Türk, Arap, Ermeni ve Yahudi ırklarını etkilemektedir (Alghamdi, 2017). Özellikle yeterli tedavi almayan hastalarda, atak dışı dönemlerde asemptomatik olunsu bile subklinik inflamasyon nedeniyle renal amiloidoz dahil çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir (Duzova et al., 2003). Bu sebeple FMF hastalığının doğru yönetimi önem arz etmektedir.

Epidemiyoloji

Türkiye ortalama 1:1000 oranında prevalans ile muhtemelen FMF'in en sık görüldüğü ülkedir. En yüksek prevalans oranı 395'te 1 ile Orta Anadolu bölgesinden bildirilirken, 10.000'de 6 ile en düşük oran Türkiye'nin Kuzeybatı bölgesinde kaydedilmiştir (Cakır et al., 2012; Onen et al., 2004). Türkiye'de yapılan çok merkezli bir çalışmada, FMF hastalarının çoğunlukla Akdeniz bölgesi dışındaki bölgelerden geldiğini, vakaların %70'inden fazlasının Orta ve Doğu Anadolu ile Karadeniz'in iç bölgelerinden olduğu görülmüştür ("Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study," 2005). Türkiye'den sonra FMF sıklığının en fazla olduğu ülkeler ise Ermenistan ve İsrail olarak bulunmuştur (Gershoni-Baruch, Brik, Shinawi, & Livneh, 2002; Sarkisian, Ajrapetian, Beglarian, Shahsuvarian, & Egiazarian, 2008). Balkanlar'da yapılan bir araştırmada FMF hastalarının sayısının Türkiye'den uzaklaştıkça azaldığı görülmüştür (Debeljak et al., 2015).

Genetik

veFMF hastalığı ile ilişkili olarak 16.kromozomda bulunan MEFV (Mediterranean FeVer) gen mutasyonu saptanmıştır. Bu gen pirin proteinini kodlar ve bu genin granülositler, eozinofiller, monositler ve dendritik hücreler dahil olmak üzere doğuştan gelen bağışıklık sistemini düzenler (Schnappauf, Chae, Kastner, & Aksentijevich, 2019). Beş ana patojenik mutasyon olarak M694V, M694I, M680I, V726A ve E148Q mutasyonları Ermeni, Türk ve Yahudi popülasyonlarında tipik FMF vakalarının yaklaşık %75'ini oluşturur (Touitou, 2001). Ekzon 10 üzerinde bulunan M694V mutasyonu FMF hastalarında en sık görülen ve şiddetli hastalığa neden olan mutasyondur. Ek olarak E148Q, V726A

¹ Uzm. Dr., Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, ORCID: 0000-0002-3703-9262

ve R761H mutasyonları olan hastaların daha hafif FMF semptomlarına sahip olduğu bulunmuştur (Yildirim et al., 2019).

veGenotip-fenotip korelasyonuna göre FMF hastaları 4'e ayrılır.

- Asemptomatik taşıyıcılar – Monoallelik olarak bir veya daha fazla tanımlanabilir patojenik ya da patojenik olmayan MEFV varyantına sahip, semptomsuz bireylerdir. Tek bir MEFV varyantı (heterozigot) taşıyanların yüzde 95'inden fazlası asemptomatiktir.

- Fenotip 1 FMF – FMF tipik semptomlarına sahip olan ve bir veya daha fazla MEFV varyantı taşıyan hastalar “fenotip 1 FMF” olarak adlandırılır. MEFV'de biallelik patojenik varyantlara sahip bireyler, bir veya hiç patojenik varyantı olmayanlara göre daha şiddetli hastalığa sahip olma eğilimindedir (Koné Paut et al., 2000).

- Fenotip 2 FMF – Böbrek amiloidozu (proteinüri) gösteren ve tipik FMF atak öyküsü olmayan, biallelik MEFV patojenik varyantları olan hastalar “fenotip 2 FMF” olarak tanımlanır.

- Fenotip 3 FMF – İki veya daha fazla biallelik MEFV varyantı taşıyan, semptomsuz bireyler “fenotip 3 FMF” olarak tanımlanır (Camus et al., 2012).

Patogenez

FMF hastalarında duygusal stres, soğuğa maruz kalma, enfeksiyon, mestruel siklus gibi bir tetikleyici sonrasında MEFV genindeki patojenik varyantlar pirinin fosforilasyonunu bozar, böylece fosforile olmamış yani aktif pirin miktarı önemli ölçüde artar (Van Gorp et al., 2016). Pirin, kaspaz-1 aktivasyonu için gerekli olan çok proteinli bir kompleks olan inflamazomun oluşumunda kritik rol oynayan kaspaz alım domaini içeren, apoptoz ile ilişkili protein (ASC) ile etkileşime girer. Kaspaz-1'in aktivasyonu, pro interlökin (IL)-1 β 'yi aktive ederek IL-1 β 'nin salınımına yol açar. (Yang, Xu, & Shao, 2014). IL-1 β ise FMF patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Sonuçta IL-1 β FMF'de gözlenen sistemik inflamasyon ve tipik ateş ataklarına neden olur (Tufan & Lachmann, 2020).

Klinik

FMF klinik bulguları, genetik heterojenite ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bununla birlikte, klinik tablo çoğunlukla hastalığı güçlü bir biçimde düşündürür. Genellikle çocukluk döneminde başlayan bu tabloda, hastalar ateş ile birlikte karın, göğüs ağrısı veya artritin görüldüğü, sistemik inflamasyon bulgularıyla seyreden kısa süreli ve kendiliğinden sonlanan ataklar geçirir (Rigante et al., 2006). Ataklar arası sabit bir süre yoktur ve tedavi görmeyen hastalarda haftada birden üç veya daha uzun aralıklarla ataklar meydana gelebilir. Ataklar sırasında hastalar genellikle günlük işlerini yapamaz

hale gelir ve atakların olmadığı dönemlerdeyse genellikle asemptomatiklerdir (Livneh et al., 1996). Tipik FMF atağı serozit nedeniyle ağrı, atakların tekrarlayıcı tipte olması (aynı tipte ≥ 3), ateşin varlığı (rektal sıcaklık 38°C veya üzeri) ve kısa süreli olması (12 saat ile 3 gün arasında sürmesi) olarak tanımlanır (Livneh et al., 1997). FMF atakları sırasında tipik olarak C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A (SAA) gibi akut faz markerlarında artış görülür. Bazen, atak olmayan dönemlerde de yüksek CRP ve SAA düzeyleri saptanır; bu durum, hastalığın hala aktif olduğunu ve kronik inflamasyon nedeniyle amiloidoz gelişimi için güçlü bir risk faktörü olduğunu gösterir (Varan et al., 2019).

Karın ağrısı ateşli dönemlerde son derece sık görülür ve hastaların %94'ünde bildirilmiştir ("Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study," 2005). Bu ağrı, peritonda steril bir inflamasyona bağlıdır. Genellikle şiddetlidir ve hastayı antalgik pozisyona ve yatak istirahatine zorlar. Bazen batında defans, rebound, hassasiyet, peristaltizmin azalması ile akut batın tablosunu taklit edebilir. Radyografide küçük hava-sıvı seviyelerini görülebilir ve hekimi yanlış bir şekilde diagnostik laparoskopiye ve muhtemelen gereksiz apendektomi veya kolesistektomiye yönlendirebilir. Nitekim, FMF hastalarında apendektomi oranının genel popülasyonda bildirilen orandan çok daha yüksek olduğu (40%'a karşı 12–25%) ve steril apendektomi sayısının çok daha yüksek olduğu (80%'a karşı 20%) bulunmuştur (Lidar et al., 2008). Çoğu zaman, peritonit 2–3 gün içinde sekelsiz tamamen iyileşir. Atak sırasında sık sık kabızlık görülürken, atakların %10-20'sinde ishal görülür. Ayrıca, çocuklarda %30 oranında kusma bildirilmiştir (Federici et al., 2012). Tekrarlayan periton ataklarının yol açabileceği olası uzun vadeli komplikasyonlar arasında, kolşisin öncesi dönemde sıklıkla görülen, substenozla yol açan karın yapışıklıkları ve infertilite sayılabilir (Yanmaz, Özcan, & Savan, 2014).

Göğüs ağrısı plevral serozit varlığında görülebilir ve plevranın etkilenen bölgesinde nefes darlığı ve plevral oskültasyonda sürtünme sesleri ile kendini gösterir. Sıklığı çeşitli çalışma gruplarında %20 ile %60 arasında değişir. Bu hastalarda genellikle akciğer grafisinde geçici küçük plevral efüzyon saptanır. Perikardit nadirdir, ancak genel popülasyona göre daha sık görülür (Lancieri et al., 2023).

Eklem bulguları vakaların %50'sinde görülür ve geçici artralji veya mono/oligoartrit şeklinde ortaya çıkar. Tekrarlayan monoartrit en sık görülen bulgusudur ve genellikle diz, kalça ve/veya ayak bileğini etkiler (Majeed & Rawashdeh, 1997).

Miyalji FMF hastalarında görülebilir. Bu durum spontan gelişen, kendiliğinden gerileyen yaygın kas ağrısından, eforla ortaya çıkan bacak ağrısına ve daha nadir olarak uzamış febril miyaljiye kadar farklı şekillerde bulunabilir. Eforla ortaya çıkan bacak ağrısı, FMF hastalarının kaslarında egzersiz sonrası

asidifikasyonun, kontrol grubuna kıyasla daha düşük şiddette olması ile karakterize edilmiştir (Kushnir et al., 2013). Uzamış febril miyalji sendromu (UFMS), şiddetli ve yaşam kalitesini belirgin derecede bozan uzun süren (4–6 hafta) ve kolşisin ile önlenemeyen nadir bir komplikasyondur. UFMS genellikle alt ekstremitelerde görülür ve yüksek dereceli ateş ile birlikte yüksek inflamatuvar parametrelerle seyrederek. Hastalarda kas enzimleri normal bulunur ve EMG’de non-spesifik inflamatuvar değişiklikler görülür (Alghamdi, 2017).

Başka bir seröz membran olan tunika vajinalisin inflamasyonu sonucunda hastalarda orşit görülebilir. Bazı çalışmalarda akut skrotum sıklığının %9'a kadar çıktığı bildirilmiştir (Majeed, Ghandour, & Shahin, 2000).

Erezipel benzeri eritem, FMF hastalığının en tipik deri bulgusudur ve en sık artrit ile birlikte görülür. Genellikle uyluk bölgeleri, ayak bileği eklemi ve ayak sırtında yerleşen, hassas, endüre, inflamatuvar ve eritemli plaklar şeklinde ortaya çıkar. Ayak eritemi çoğunlukla ayak bileği artriti ile birlikte bulunur. Fiziksel eforla tetiklenebilir ve istirahatle 48–72 saat içinde kendiliğinden gerileyebilir. Tekrarlayan oral ülserasyon ise FMF’de görece sık (%10) olarak saptanmıştır (Koné Paut et al., 2000).

Bazı inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar, FMF ve MEFV gen mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Son zamanlarda, FMF’li büyük bir hasta grubunda, literatürde bildirilenlere kıyasla ankilozan spondilit, IgA vaskülit, juvenil idiyopatik artrit, poliarteritis nodoza ve multipl skleroz sıklığının arttığı saptanmıştır (Balcı-Peynircioğlu et al., 2020). Ayrıca bazı çalışmalarda da FMF hastalarında Behçet hastalığı ve hidradenitisin de sıklığının arttığı bulunmuştur (Hodak, Atzmony, Pavlovsky, Comaneshter, & Cohen, 2017; Watad et al., 2017).

Tanı

veFMF tanısı, ayrıntılı bir anamnez ile klinik belirtilerin tanınması, kapsamlı bir soygeçmiş sorgulanması, ataklar sırasında ve ataklar arasında inflamatuvar markerların değerlendirilmesi, kolşisin tedavisine yanıt ve genetik analizlere dayanılarak konur. FMF tanısı için Tel-Hashomer kriterleri ve Livneh kriterleri geliştirilmiştir. Tanı için Tel-Hashomer kriterlerine göre 2 major veya 1 major ile birlikte 2 minor kriter; Livneh kriterlerine göre 1 major kriter veya 2 minor kriter gereklidir (Livneh et al., 1997; Ozdogan & Ugurlu, 2019). Tanı kriterleri tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Tel-Hashomer ve Livneh kriterleri

Tel Hashomer Kriterleri	Livneh Kriterleri¹
Major kriterler	Major kriterler
Tekrarlayıcı, ateş ile birlikte serozit atağı AA tipi amiloidoz (diğer nedenler dışlanmış) Kolşisin tedavisine yanıt	Peritonit (jeneralize) Plevrit (tek taraflı) veya perikardit Monoartrit (kalça, diz veya ayak bileği) İzole ateş
Minor kriterler	Minor kriterler
Tekrarlayıcı ateş atakları Erezipel benzeri eritem 1.Derece akralarda FMF öyküsü	Bir veya daha fazla bölgeyi etkileyen inkomplet ataklar (Karın, göğüs, eklem) Eforla ilişkili bacak ağrısı Kolşisin tedavisine yanıt

¹Livneh kriterlerine göre FMF tanısı için; ya 1 majör kriter ya da 2 minör kriterin varlığı gereklidir. Tipik veya inkomplet atak tanımını karşılamayan ataklar kriter olarak değerlendirilmez. Tipik ataklar, tekrarlayıcı (aynı tipten ≥ 3 kez), febril (rektal sıcaklık ≥ 38 °C) ve kısa süreli (12 saat ile 3 gün arasında süren) ataklar olarak tanımlanır. İnkomplet ataklar ise ağırlı ve tekrarlayıcı olmakla birlikte tipik ataklardan 1 veya 2 özellik açısından farklılık gösterir. Bu farklılıklar şunlardır: 1) Ateş normaldir veya 38 °C'nin altındadır. 2) Atak süresi belirtilen aralığın dışında olup 6 saatten kısa ya da 1 haftadan uzun değildir. 3) Abdominal ataklar sırasında peritonit bulguları görülmez. 4) Abdominal ataklar lokalizedir. 5) Artrit, belirtilen eklemler dışında eklemleri tutar (Ozdogan & Ugurlu, 2019).

veFMF otozomal resesif bir geçişli hastalık olmasına rağmen yaklaşık %10-20 hastada MEFV mutasyonu saptanmaz. Bu sebeple MEFV mutasyonu olmadan da FMF hastalığı görülebilir. MEFV mutasyonu varlığı FMF tanısını desteklemek ile beraber ekarte ettirmez (Ben-Zvi et al., 2015). Genetik testler FMF ayırıcı tanısında özellikle rekürren ateş ile giden diğer periyodik ateş sendromlarının tanısında da kullanılır (Padeh, 2005).

Tedavi

veFMF tedavisinde amaç; atakları önlemek, kronik subklinik inflamasyonu ve bunun en önemli sonucu olan sekonder amiloidozu baskılamaktır. FMF tedavisinin temelini kolşisin oluşturur. Kolşisinin 40 yılı aşkın süredir yapılan çalışmalarda FMF ataklarını ve sekonder amiloidozu önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (Ozen, Kone-Paut, & Gül, 2017). Kolşisin etkisini mikrotübüllere

bağlanarak gösterir, fakat hala bu etkisinin net olarak hangi mekanizma ile gerçekleştirdiği bilinmemektedir. (Dasgeb et al., 2018). İnflamatuvar yolaklar ve nötrofil aktivasyonunu üzerinde etki ederek nötrofil fonksiyonunu bozar (Cronstein et al., 1995). İnflamatuvar düzenleyiciler üzerindeki etkisinin sonucunda, proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , interferon- γ , IL-18 ve IL-6 düzeylerini azaltır (Marques-da-Silva, Chaves, Castro, Coutinho-Silva, & Guimaraes, 2011).

Kolşisinin günlük 1-2 mg dozlarında kullanımı hastaların %90-95'inde FMF ataklarının sıklığını önlemekle veya önemli ölçüde azaltmakla kalmaz, aynı zamanda amiloidozun gelişmesini neredeyse tamamen önler (Slobodnick, Shah, Pillinger, & Krasnokutsky, 2015). Kolşisinin en yaygın yan etkileri ishal, karın ağrısı ve mide bulantısıdır (Kallinich et al., 2007). Kolşisin intoleransı görülen hastaların düşük bir dozla başlamaları ve etkili doza ulaşılan kadar küçük artışlarla dozu yükseltmeleri önerilir. Kolşisin toksisitesi ciddi bir komplikasyondur, kolşisin kullanan her hasta 6 ayda bir düzenli takip edilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri 2 katına çıkmışsa doz azaltılmalı veya alternatif diğer ilaçlara geçilmelidir. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda toksisite riski arttığı için bu hastalarda kolşisin dozu böbrek fonksiyonuna göre düzenlenmeli ve kreatinin kinaz bakılarak gerektiğinde kolşisin dozu azaltılmalıdır (Ozen et al., 2016). Bütün bunlara rağmen kolşisin çocuklarda, hamilelerde ve emziren kadınlarda güvenle kullanılabilir (Cocco, Chu, & Pandolfi, 2010).

FMF hastalığının birinci basamak tedavisi olarak etkinliğine rağmen, hastaların yaklaşık %5-10'u kolşisine yeterli yanıt vermez (Kallinich et al., 2007). Kolşisin dirençli FMF tedavisinde, IL-1'i hedef alan tedaviler arasında IL-1 reseptör antagonisti olan anakinra, IL-1'i nötralize eden dimerik füzyon proteini olan rilonacept ve IL-1 β 'ye karşı insan kaynaklı monoklonal antikör olan kanakinumab kullanılmaktadır (El Hasbani, Jawad, & Uthman, 2019).

Anakinra tedavisinin en sık yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Yarı ömrü kısa olması nedeniyle günlük enjeksiyon olarak yapılması hasta uyumu açısından dezavantajdır. (Ugurlu, Ergezen, Egeli, Selvi, & Ozdogan, 2021). Bununla birlikte, tüm biyolojik ajanlar gibi enfeksiyon riskinde artışa neden olmakla beraber diğer biyolojik ajanlarla karşılaştırıldığında, anakinranın kısa yarı ömrü ve etki süresi güvenlik açısından avantaj sağlar (Cavalli & Dinarello, 2018).

Kanakinumab, FMF tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış tek sitokin bloker tedavidir. Uzun yarı ömrü sayesinde aylık subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır (El Hasbani et al., 2019). Literatürdeki kanakinumab ile ilişkili ilk rapor 2011 yılında anakinra, etanercept ve düşük doz prednizon ile metotreksat tedavisi başarısız olan FMF ve kronik

artritli bir hastada başarılı bir şekilde uygulanmasına ilişkin yayınlanmıştır (Mitroulis, Skendros, Oikonomou, Tzioufas, & Ritis, 2011). Amiloidoz gelişmiş FMF hastalarında kullanımında ise proteinüri düzeyinde önemli bir azalma saptanmıştır (Cetin et al., 2015).

Bazı özel FMF subgruplarında alternatif tedaviler verilebilir. Kronik artriti bulunan, eşlik eden vaskülit, spondiloartrit veya amiloidozu olan hastalarda anti-TNF tedavi de kullanılabilir (Özdoğan & Uğurlu, 2015).

Kaynakça

- Alghamdi, M. (2017). Familial Mediterranean fever, review of the literature. *Clin Rheumatol*, 36(8), 1707-1713. doi:10.1007/s10067-017-3715-5
- Balcı-Peynircioğlu, B., Kaya-Akça, Ü., Arıcı, Z. S., Avcı, E., Akkaya-Ulum, Z. Y., Karadağ, Ö., . . . Özen, S. (2020). Comorbidities in familial Mediterranean fever: analysis of 2000 genetically confirmed patients. *Rheumatology (Oxford)*, 59(6), 1372-1380. doi:10.1093/rheumatology/kez410
- Ben-Zvi, I., Herskovizh, C., Kukuy, O., Kassel, Y., Grossman, C., & Livneh, A. (2015). Familial Mediterranean fever without MEFV mutations: a case-control study. *Orphanet J Rare Dis*, 10, 34. doi:10.1186/s13023-015-0252-7
- Cakır, N., Pamuk Ö, N., Derviş, E., Imeryüz, N., Uslu, H., Benian, Ö., . . . Senocak, M. (2012). The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*, 32(4), 895-908. doi:10.1007/s00296-010-1699-4
- Camus, D., Shinar, Y., Aamar, S., Langevitz, P., Ben-Zvi, I., Livneh, A., & Lidar, M. (2012). 'Silent' carriage of two familial Mediterranean fever gene mutations in large families with only a single identified patient. *Clin Genet*, 82(3), 288-291. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01785.x
- Cavalli, G., & Dinarello, C. A. J. F. i. p. (2018). Anakinra therapy for non-cancer inflammatory diseases. 9, 1157.
- Cetin, P., Sari, I., Sozeri, B., Cam, O., Birlik, M., Akkoc, N., . . . Akar, S. J. I. (2015). Efficacy of interleukin-1 targeting treatments in patients with familial Mediterranean fever. 38(1), 27-31.
- Cocco, G., Chu, D. C., & Pandolfi, S. (2010). Colchicine in clinical medicine. A guide for internists. *Eur J Intern Med*, 21(6), 503-508. doi:10.1016/j.ejim.2010.09.010
- Cronstein, B. N., Molad, Y., Reibman, J., Balakhane, E., Levin, R. I., & Weissmann, G. (1995). Colchicine alters the quantitative and qualitative display of selectins on endothelial cells and neutrophils. *J Clin Invest*, 96(2), 994-1002. doi:10.1172/jci118147
- Dasgeb, B., Kornreich, D., McGuinn, K., Okon, L., Brownell, I., & Sackett, D. L. (2018). Colchicine: an ancient drug with novel applications. *Br J Dermatol*, 178(2), 350-356. doi:10.1111/bjd.15896
- Debeljak, M., Toplak, N., Abazi, N., Szabados, B., Mulaosmanović, V., Radović, J., . . . Avčin, T. (2015). The carrier rate and spectrum of MEFV gene mutations in central and southeastern European populations. *Clin Exp Rheumatol*, 33(6 Suppl 94), S19-23.

- Duzova, A., Bakkaloglu, A., Besbas, N., Topaloglu, R., Ozen, S., Ozaltin, F., . . . Yilmaz, E. (2003). Role of A-SAA in monitoring subclinical inflammation and in colchicine dosage in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*, 21(4), 509-514.
- El Hasbani, G., Jawad, A., & Uthman, I. (2019). Update on the management of colchicine resistant Familial Mediterranean Fever (FMF). *Orphanet J Rare Dis*, 14(1), 224. doi:10.1186/s13023-019-1201-7
- Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. (2005). *Medicine (Baltimore)*, 84(1), 1-11. doi:10.1097/01.md.0000152370.84628.0c
- Federici, S., Calcagno, G., Finetti, M., Gallizzi, R., Meini, A., Vitale, A., . . . Gattorno, M. (2012). Clinical impact of MEFV mutations in children with periodic fever in a prevalent western European Caucasian population. *Ann Rheum Dis*, 71(12), 1961-1965. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200977
- Gershoni-Baruch, R., Brik, R., Shinawi, M., & Livneh, A. (2002). The differential contribution of MEFV mutant alleles to the clinical profile of familial Mediterranean fever. *Eur J Hum Genet*, 10(2), 145-149. doi:10.1038/sj.ejhg.5200776
- Hodak, E., Atzmony, L., Pavlovsky, L., Comaneshter, D., & Cohen, A. D. (2017). Hidradenitis Suppurativa Is Associated with Familial Mediterranean Fever-A Population-Based Study. *J Invest Dermatol*, 137(9), 2019-2021. doi:10.1016/j.jid.2017.04.024
- Kallinich, T., Haffner, D., Niehues, T., Huss, K., Lainka, E., Neudorf, U., . . . Ozen, S. (2007). Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics*, 119(2), e474-483. doi:10.1542/peds.2006-1434
- Koné Paut, I., Dubuc, M., Sportouch, J., Minodier, P., Garnier, J. M., & Touitou, I. (2000). Phenotype-genotype correlation in 91 patients with familial Mediterranean fever reveals a high frequency of cutaneomucous features. *Rheumatology (Oxford)*, 39(11), 1275-1279. doi:10.1093/rheumatology/39.11.1275
- Kushnir, T., Eshed, I., Heled, Y., Livneh, A., Langevitz, P., Ben Zvi, I., . . . Lidar, M. (2013). Exertional muscle pain in familial Mediterranean fever patients evaluated by MRI and 31P magnetic resonance spectroscopy. *Clin Radiol*, 68(4), 371-375. doi:10.1016/j.crad.2012.08.030
- Lancieri, M., Bustaffa, M., Palmeri, S., Prigione, I., Penco, F., Papa, R., . . . Gattorno, M. (2023). An Update on Familial Mediterranean Fever. *Int J Mol Sci*, 24(11). doi:10.3390/ijms24119584

- Lidar, M., Doron, A., Kedem, R., Yosepovich, A., Langevitz, P., & Livneh, A. (2008). Appendectomy in familial Mediterranean fever: clinical, genetic and pathological findings. *Clin Exp Rheumatol*, 26(4), 568-573.
- Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Padeh, S., Migdal, A., Sohar, E., & Pras, M. (1996). The changing face of familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*, 26(3), 612-627. doi:10.1016/s0049-0172(96)80012-6
- Livneh, A., Langevitz, P., Zemer, D., Zaks, N., Kees, S., Lidar, T., . . . Pras, M. (1997). Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*, 40(10), 1879-1885. doi:10.1002/art.1780401023
- Majeed, H. A., Ghandour, K., & Shahin, H. M. (2000). The acute scrotum in Arab children with familial Mediterranean fever. *Pediatr Surg Int*, 16(1-2), 72-74. doi:10.1007/s003830050019
- Majeed, H. A., & Rawashdeh, M. (1997). The clinical patterns of arthritis in children with familial Mediterranean fever. *Qjm*, 90(1), 37-43. doi:10.1093/qjmed/90.1.37
- Marques-da-Silva, C., Chaves, M. M., Castro, N. G., Coutinho-Silva, R., & Guimaraes, M. Z. (2011). Colchicine inhibits cationic dye uptake induced by ATP in P2X2 and P2X7 receptor-expressing cells: implications for its therapeutic action. *Br J Pharmacol*, 163(5), 912-926. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01254.x
- Mitroulis, I., Skendros, P., Oikonomou, A., Tzioufas, A. G., & Ritis, K. J. A. o. t. R. D. (2011). The efficacy of canakinumab in the treatment of a patient with familial Mediterranean fever and longstanding destructive arthritis. 70(7), 1347-1348.
- Onen, F., Sumer, H., Turkay, S., Akyurek, O., Tunca, M., & Ozdogan, H. (2004). Increased frequency of familial Mediterranean fever in Central Anatolia, Turkey. *Clin Exp Rheumatol*, 22(4 Suppl 34), S31-33.
- Ozdogan, H., & Ugurlu, S. (2019). Familial Mediterranean Fever. *Presse Med*, 48(1 Pt 2), e61-e76. doi:10.1016/j.lpm.2018.08.014
- Ozen, S., Demirkaya, E., Erer, B., Livneh, A., Ben-Chetrit, E., Giancane, G., . . . Carmona, L. (2016). EULAR recommendations for the management of familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis*, 75(4), 644-651. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208690
- Ozen, S., Kone-Paut, I., & Gül, A. (2017). Colchicine resistance and intolerance in familial mediterranean fever: Definition, causes, and alternative treatments. *Semin Arthritis Rheum*, 47(1), 115-120. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.03.006

- Özdoğan, H., & Uğurlu, S. (2015). The emerging treatments in Familial Mediterranean fever. In *Familial Mediterranean Fever* (pp. 137-157): Springer.
- Padeh, S. J. P. C. (2005). Periodic fever syndromes. *52*(2), 577-609.
- Rigante, D., La Torraca, I., Ansuini, V., Compagnone, A., Salli, A., & Stabile, A. (2006). The multi-face expression of familial Mediterranean fever in the child. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *10*(4), 163-171.
- Sarkisian, T., Ajrapetian, H., Beglarian, A., Shahsuvarian, G., & Egiazarian, A. (2008). Familial Mediterranean Fever in Armenian population. *Georgian Med News*(156), 105-111.
- Schnappauf, O., Chae, J. J., Kastner, D. L., & Aksentijevich, I. (2019). The Pyrin Inflammasome in Health and Disease. *Front Immunol*, *10*, 1745. doi:10.3389/fimmu.2019.01745
- Slobodnick, A., Shah, B., Pillinger, M. H., & Krasnokutsky, S. (2015). Colchicine: old and new. *Am J Med*, *128*(5), 461-470. doi:10.1016/j.amjmed.2014.12.010
- Sohar, E., Gafni, J., Pras, M., & Heller, H. (1967). Familial Mediterranean fever. A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med*, *43*(2), 227-253. doi:10.1016/0002-9343(67)90167-2
- Touitou, I. (2001). The spectrum of Familial Mediterranean Fever (FMF) mutations. *Eur J Hum Genet*, *9*(7), 473-483. doi:10.1038/sj.ejhg.5200658
- Tufan, A., & Lachmann, H. J. (2020). Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci*, *50*(Si-2), 1591-1610. doi:10.3906/sag-2008-11
- Uğurlu, S., Ergezen, B., Egeli, B. H., Selvi, O., & Ozdogan, H. J. R. (2021). Anakinra treatment in patients with familial Mediterranean fever: a single-centre experience. *60*(5), 2327-2332.
- Van Gorp, H., Saavedra, P. H., de Vasconcelos, N. M., Van Opdenbosch, N., Vande Walle, L., Matusiak, M., . . . Lamkanfi, M. (2016). Familial Mediterranean fever mutations lift the obligatory requirement for microtubules in Pyrin inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *113*(50), 14384-14389. doi:10.1073/pnas.1613156113
- Varan, O., Kucuk, H., Babaoglu, H., Tecer, D., Atas, N., Bilici Salman, R., . . . Tufan, A. (2019). Chronic inflammation in adult familial Mediterranean fever patients: underlying causes and association with amyloidosis. *Scand J Rheumatol*, *48*(4), 315-319. doi:10.1080/03009742.2018.1558282

- Watad, A., Tiosano, S., Yahav, D., Comaneshter, D., Shoenfeld, Y., Cohen, A. D., & Amital, H. (2017). Behçet's disease and familial Mediterranean fever: Two sides of the same coin or just an association? A cross-sectional study. *Eur J Intern Med*, 39, 75-78. doi:10.1016/j.ejim.2016.10.011
- Yang, J., Xu, H., & Shao, F. (2014). Immunological function of familial Mediterranean fever disease protein Pyrin. *Sci China Life Sci*, 57(12), 1156-1161. doi:10.1007/s11427-014-4758-3
- Yanmaz, M. N., Özcan, A. J., & Savan, K. (2014). The impact of familial Mediterranean fever on reproductive system. *Clin Rheumatol*, 33(10), 1385-1388. doi:10.1007/s10067-014-2709-9
- Yildirim, M. E., Kurtulgan, H. K., Ozdemir, O., Kilicgun, H., Aydemir, D. S., Baser, B., & Sezgin, I. (2019). Prevalence of MEFV gene mutations in a large cohort of patients with suspected familial Mediterranean fever in Central Anatolia. *Ann Saudi Med*, 39(6), 382-387. doi:10.5144/0256-4947.2019.382



BÖLÜM 4

Dev Hücreli Arterit

Merve Sungur Özgünen¹

Giriş

Dev hücreli arterit (DHA) 50 yaş üstü bireylerde büyük ve orta boy arterleri etkileyen granümatöz damar vaskülitidir. Sistemik vaskülitlerin en yaygını olan DHA, Horton Hastalığı olarak da bilinir. Temporal arterler başta olmak üzere aorta ve dallarını, aksiller arter ve subklavian arterleri tutabilir. (Weyand & Goronzy, 2014; Ponte et al., 2022)

Hastalık çok çeşitli klinik bulgulara yol açabilir. (González-Gay & García-Porrúa, 1999) Bu spektrumun bir ucunda tipik olarak kraniyal bulguların görüldüğü ve temporal arter biyopsisinin pozitif olduğu hastalar yer alır. Diğer ucunda ise kraniyal semptomların çoğunlukla olmadığı nonspesifik klinik bulguları olan ve ağırlıklı olarak büyük damar tutulumunun görüldüğü hastalar bulunur. Bu hastaların temporal arter biyopsisi çoğunlukla negatiftir ve tanıyı doğrulamak için büyük damarların görüntülenmesi gerekir. Bir grup hastada da kraniyal semptomlar ile büyük damar vaskülitisi özellikleri çakışmaktadır. (Muratore, Kermani, Crowson, et al., 2015; Dejaco, Duftner, Buttgerit, & Matteson, 2017)

Epidemiyoloji

Hastalık kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir, görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar. Başlangıç yaşı genellikle 50 yaş ve üzeridir. Kuzey Avrupa merkezli çalışmalarda daha yüksek insidans (100.000 de 15 hasta) görülse de diğer bölgelere dair çalışmalar sınırlıdır.

Polimiyalji Romatika ile ilişkisi

Polimiyalji Romatika (PMR) omuz ve kalça kuşağında ağrı ve sabah tutukluğu ile karakterizedir; PMR, DHA ile yakından ilişkilidir ve DHA hastalarının %40-50'sinde görülür. Ancak PMR hastalarının ancak %10 kadarında DHA saptanır. (Gonzalez-Gay, Barros, Lopez-Diaz, et al., 2005)

Klinik Bulgular

¹ Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği
ORCID: 0000-0002-7441-3946

DHA semptomlarının başlangıcı genellikle subakuttur, ancak birkaç gün içinde ani belirtiler ortaya çıkabilir. DHA' nın klinik belirtilerinin çoğu spesifik olmasa da bazı karakteristik bulgular tanıyı güçlü bir şekilde desteklemektedir.

DHA ilişkili sistemik semptomlar sık görülür; bunlar ateş, yorgunluk ve kilo kaybını içerir. Ateş DHA hastalarının yaklaşık yarısında görülür, bir çalışmada yaşlılarda nedeni bilinmeyen ateş vakalarının altıda birinden DHA' dan kaynaklandığı bulunmuştur. (Knockaert, Vanneste, & Bobbaers, 1993) iştahsızlık ve kilo kaybı eşlik eden bulgulardandır.

Baş ağrısı DHA'nın yaygın bir belirtisidir ve hastaların üçte ikisinden fazlasında görülür. Baş ağrısının belirgin özelliği temporal bölgedeki saçlı deride hassasiyettir. Yeni başlayan ya da karakter değiştiren baş ağrısı DHA tanısı için önemli bir bulgudur. (Gonzalez-Gay, Barros, Lopez-Diaz, et al., 2005)

DHA hastalarının neredeyse yarısı çene kladikasyonu yaşar, bu semptom çiğnemeyle ortaya çıkan ve çiğnemeyi bıraktığında hafifleyen çene ağrısı ve yorgunluğudur. Temporal arter biyopsisi pozitif hastaların klinik bulgularla ilişkisini inceleyen bir çalışmada çene kladikasyonu pozitif biyopsi ile en yüksek oranda ilişkili semptom olarak saptanmış, negatif biyopsi olan hastaların ise sadece %3'ünde çene kladikasyonu saptanmış. (Gabriel, O'Fallon, Achkar, et al., 1995)

Geçici görme kaybı (amarozis fugax) DHA'nın erken bir belirtisi olabilir. Genellikle tek taraflıdır ancak bilateral olabilir. Geçici görme kaybı kalıcı görme kaybının bir habercisi olabilir bu nedenle PMR ve DHA şüphesi olan bir hastada acil müdahale gerektirir. DHA' nın en çok korkulan komplikasyonu şüphesiz kalıcı görme kaybıdır. Bu komplikasyon genellikle ağrısız ve ani olarak ortaya çıkar, kısmi veya tam olabilir ve tek taraflı veya çift taraflı olabilir. (Soriano, Muratore, Pipitone, et al., 2017)

DHA'da kalıcı görme kaybı, arteritik anterior iskemik optik nöropati (AION), merkezi veya retinal dal arter tıkanıklığı (CRAO/BRAO), posterior iskemik optik nöropati (PION) veya nadiren serebral iske mi nedeniyle oluşabilir.

DHA hastalarında görme kaybı vakalarının en az yüzde 85'i anterior iskemik optik nöropatiden kaynaklanmaktadır. Arteritik AION'da iskemik hasar, tipik olarak iç karotid arterden gelen oftalmik arterin bir dalı olan posterior siliyer arterin ve optik sinire giden ana arteriyel kan akışının tıkanmasının bir sonucudur.

Büyük damar (BD) tutulumlu DHA, özellikle üst ekstremitelerde aort ve onun ana proksimal dallarının tutulmasını ifade eder. BD DHA'nın klinik sonuçları arasında aort, özellikle torasik aortta anevrizma ve diseksiyonların yanı sıra büyük arterlerde stenoz, oklüzyon ve ektazi bulunur. Subklinik BD DHA, kraniyal semptomatoloji olmaksızın ateş ve diğer konstitüsyonel semptomların

baskın olduğu DHA'nın sistemik belirtilerinin altında da yatan bir neden olabilir. BD tutulumlu DHA'lı hastalar kraniyal tutulumlu DHA hastalarına göre hastalık başlangıcında daha genç olma eğilimindedir. BD tutulumlu DHA'lı hastalar daha az sıklıkla baş ağrısı ve görme kaybı şikayeti, daha fazla üst ekstremiteler kladikasyonu ile başvurlar. (Muratore, Kermani, Crowson, & Matteson, 2015)

DHA hastalarının %10-20 kadarında aort dilatasyonu ya da anevrizmaları tanımlanmıştır. Özellikle torasik çıkan aorta abdominal aortadan daha fazla etkilenmektedir. (Mackie, Hensor, Morgan, & Pease, 2014) hastalığın erken veya geç evrelerinde yine çıkan torasik aorta bölgesinde aort diseksiyonu ve/veya rüptürü görülebilmektedir.

Üst ekstremiteler arteriyel yapılarında tutulum (subklavian ve aksiller arterler) ekstremiteler nabızlarında azalma/kaybolma, arteriyel üfürüm, üst ekstremiteler kladikasyonu bulguları saptanabilir. Alt ekstremiteler arteriyel yapılarında tutulum daha nadirdir. (Kermani, Matteson, Hunder, & Warrington, 2009)

Fizik Muayene

BD tutulumlu DHA hastalarında üst ekstremitelerde nabız zayıflaması ve tansiyon farklılıkları saptanabilir. Yüzeyel temporal arterlerin frontal veya parietal dalları kalınlaşabilir; nodüler, hassas veya bazen eritemli olabilir. Üfürümler için düzenli olarak oskültasyon yapılmalıdır. Üfürümler, karotis veya supraklavikular bölgelerin, aksiller, brakial veya femoral arterlerin ve abdominal aortanın oskültasyonunda duyulabilir. Aort yetmezliği üfürümleri, aort kapakçığının ikincil dilatasyonu ile birlikte yükselen aort anevrizması gelişimini işaret edebilir.

Arteritik anterior iskemik optik nöropati (AION) nedeniyle akut görme kaybı olan hastalarda, oftalmoskopik muayene, şişmiş soluk disk ve bulanık kenarlar ile iskemik optik nöropati değişikliklerini gösterir. Kalıcı görme kaybı olan hastalarda ileri bulgular arasında optik disk solukluğu yer alır.

PMR olan hastalarda omuzların, boynun ve kalçaların aktif hareket açıklığı sınırlı olabilir ve bazı hastalarda bu duruma, özellikle bilekleri ve metakarpofalangeal eklemleri etkileyen distal sinovit de eşlik edebilir.

Laboratuvar Bulguları

DHA değerlendirilmesinde kullanılan testler arasında tam kan sayımı, rutin biyokimya testleri, Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) bulunur.

Normokrom normositer anemi tedaviden önce görülür, reaktif trombositoz sıklıkla görülür. Belirgin lökositoz saptanmaz, lökosit sayısı genellikle normal ya da hafif artmış olarak saptanır.

DHA'lı birçok hastada karakteristik bir laboratuvar anormalliği, 100 mm/saate ulaşabilen yüksek ESH'dir. CRP hemen her zaman ESH ile orantılı olarak yüksektir. Ne ESH ne de CRP, DHA için spesifik bir biyomarkerdir. ESH ve CRP'deki anormallikler, DHA tanısının olasılığını belirlemeye yardımcı olabilir, ancak normal değerler, klinisyenin uygun bir klinik ortamda tanıyı takip etme sorumluluğunu ortadan kaldırmaz ve belirgin yükselmeler de DHA tanısını doğrulamaz.

Görüntüleme Bulguları

Görüntüleme bulgularının yaygın kullanılmaya başlanması ile DHA tanısı daha kolay konur hale gelse de temporal arter biyopsisi hala önemini korumaktadır. DHA' nın klasik histolojik tablosu lenfositler, makrofajlar ve vakaların yaklaşık yüzde 75' inde dev hücrelerden oluşan transmural inflamatuvar infiltrattır.

Temporal arter ultrasonu (USG): DHA tanısında tecrübeli bir klinisyen tarafından yapılacak temporal arter USG tanısal anlamda oldukça yararlı bilgiler sağlar. DHA'da temporal arterler, lümen tarafına doğru iyi tanımlanmış, hem uzunlamasına hem de enine düzlemlerde görülebilen, enine taramalarda çoğunlukla eş merkezli olan duvar ödemi olarak kabul edilen ve “halo işareti” olarak adlandırılan homojen, hipoekoik duvar kalınlaşması gösterir. 0,3 ila 1,0 mm boyutlarındaki halo, hipoekoiktir, anekoik değildir. Temporal arterlerin bilateral halo belirtilerinin varlığı, DHA için oldukça spesifiktir. “Sıkıştırma işareti” de tanı için yüksek özgüllüğe sahiptir; bu, ultrason probu ile damar lümeninin sıkıştırılması sırasında halonun görünür kalmasını/ kaybolmamasını ifade eder. Stenozlar ve oklüzyonlar da görülebilir, ancak çok daha az özgündür ve bu nedenle tanısal değeri sınırlıdır. (Chrysidis, Duftner, DeJaco, et al., 2018)

Baş, boyun ve üst ekstremitelerin renkli doppler USG' si (RDUS) uzman klinisyenler tarafından uygulandığında temporal arter biyopsisinin yerine geçebilecek bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir. Ancak, rutin klinik uygulamada bu teknolojiyle ilgili kapsamlı deneyim bulunmadığından, temporal arter biyopsisi şüpheli DHA' nın değerlendirilmesinde hala temel bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Büyük damar tutulumunun baskın olduğu DHA'nın tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında BT veya BT anjiyografi (BTAn), MRG veya MR anjiyografi (MRA) ve florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG PET) sayılabilir.

Hem CTA hem de MRA kontrast madde uygulaması içerir ve yüksek çözünürlüklü çok düzlemli görüntü ile damarları değerlendirmek için tasarlanmıştır. Kontrollü, prospektif çalışmaların bulunmaması nedeniyle, CTA yerine MRA'yı veya tersini önermek mümkün değildir. Klinisyenin belirli bir prosedürü seçmesi, yerel kaynakların (teknolojik, profesyonel ve mali) mevcudiyetine bağlı olacaktır. Özellikle CT ve PET kullanılan çok sayıda vaka raporu ve serisi, büyük damar DHA'yı tanımlamak için bu yöntemlerin değerini göstermektedir. (Blockmans, 2012)

Tanı

Dev hücreli arterit (DHA) tanısı sadece klinik bulgulara dayandırılmamalı, aynı zamanda histopatolojik kanıt veya görüntüleme incelemelerinden elde edilen kanıtlara da dayandırılmalıdır. Temporal arter biyopsisi, temel tanı prosedürüdür. Tipik histopatolojik bulgu, nekrotik olmayan panarterittir.

Deneyimli operatörler, ilk tanı prosedürü olarak temporal arter biyopsisinin yerine baş, boyun ve üst ekstremitelerin renkli Doppler ultrasonografisini (RDUS) kullanabilirler. (Sebastian, van der Geest, Tomelleri, et al., 2024) Aktif arteritte, halo işareti olarak adlandırılan, etkilenen damarların lümeni çevresinde hipoeoik bir alan görülebilir.

DHA'nın tipik belirtileri kranial arterleri etkilerken, diğer hastalarda semptom ve bulgular büyük damarların tutulmasından kaynaklanır ve buna büyük damar tutulumlu DHA denir. Büyük damar tutulumlu DHA tanısı, aort ve büyük arterlerin görüntülenmesi temelinde konur.

Sınıflandırma Kriterleri

En yaygın olarak kullanılan kriterler, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından formüle edilmiştir. (Hunder, Bloch, Michel, et al., 1990) Bu kriterler, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve biyopsi kriterlerini içeren ağırlıklı bir algoritma kullanan 2022 ACR/Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği (EULAR) dev hücreli arterit sınıflandırma kriterleri ile güncellenmiştir (Tablo 1). 2022 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri, kısmen aort ve aksiller arterler gibi büyük damarları ağırlıklı olarak etkileyen hastalığı olan hastaları tanımlamak için oluşturulmuştur. (Ponte, Grayson, Robson, et al., 2022)

Tablo 1. 2022 ACR/EULAR Dev hücreli Arterit sınıflandırma kriterleri

Bu kriterleri uygularken dikkate alınması gerekenler	
Bu sınıflandırma kriterleri, orta veya büyük damar vaskülit tanısı konulduğunda hastayı dev hücreli arterit olarak sınıflandırmak için uygulanmalıdır.	
Vaskülit taklit eden alternatif tanımlar, kriterler uygulanmadan önce dışlanmalıdır.	
Mutlak gerekli olan kriterler	
Tanı anında yaş ≥ 50	
Ek klinik kriterler	
Omuzlarda/boyunda sabah sertliği	+2
Ani görme kaybı	+3
Çene veya dil kladikasyonu	+2
Yeni temporal baş ağrısı	+2
Saçlı deride hassasiyet	+2
Temporal arter muayenesinde anormallik*	+2
Laboratuvar, görüntüleme ve biyopsi kriterleri	
Maksimum ESR ≥ 50 mm/saat veya maksimum CRP ≥ 10 mg/litre¶	+3
Pozitif temporal arter biyopsisi veya temporal arter ultrasonunda halo işaretiΔ	+5
İki taraflı aksiller tutulum◇	+2
Aort boyunca FDG-PET aktivitesi§	+2
Dev hücreli arterit tanısı için ≥ 6 puan gerekir.	

* Temporal arter muayenesinde nabız yokluğu veya azalması, hassasiyet veya sert “kordon benzeri” görünüm.

¶ Vaskülit tedavisi başlamadan önce maksimum ESH veya CRP değerleri.

Δ Temporal arter biyopsisinde kesin vaskülit veya temporal arter ultrasonunda halo işareti varlığı. Temporal arter biyopsisinde kesin vaskülit tanımlamak için spesifik histopatolojik kriterler yoktur. Dev hücrelerin varlığı, mononükleer lökosit infiltrasyonu ve iç elastik laminanın fragmentasyonu, DCVAS kohortunda kesin vaskülitin histopatolojik yorumuyla bağımsız olarak

ilişkilendirilmiştir. Halo işareti, ultrasonda homojen, hipoeoik duvar kalınlaşmasının varlığı ile tanımlanır.

◇ Bilateral aksiller tutulum, anjiyografide (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans veya kateter bazlı) veya ultrasonda lümen hasarı (stenoz, oklüzyon veya anevrizma), ultrasonda halo işareti veya PET'te FDG alımı olarak tanımlanır.

§ PET'te inen torasik ve abdominal aort boyunca arteriyel duvarda anormal FDG alımı (örn. görsel inceleme ile karaciğer alımından daha fazla).

Tedavi

DHA tedavisine başlangıç yaklaşımı, hastanın görme bozuklukları (örneğin, tek gözde veya iki gözde görme kaybı, çift görme) veya DHA'ya atfedilebilecek serebrovasküler olaylar (örneğin, inme, geçici iskemik atak) ile başvurup başvurmadığına bağlıdır. Tanı anında hastanın görme kaybı ya da serebrovasküler olay bulgusu yok ise 40-60 mg prednizolon eşdeğeri glukokortikoid tedavisi başlanması önerilir. Glukokortikoid dozunu azaltmak için glukokortikoid koruyucu ajan başlanması önerilmektedir. Görme kaybı ya da serebrovasküler olay ile başvuran hastalarda başlangıç tedavisinde 3 gün süre ile 500-1000 mg metilprednizolon intravenöz verilmesine takiben 40-60 mg/gün prednizolon ya da eşdeğeri ile tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. 2-3 aylık süreçte glukokortikoid dozunun 15-20 mg prednizolon dozuna inilmesi ve toplam 1 yıllık süreçte 5 mg altına düşülmesi önerilmektedir. Özellikle diyabetes mellitus, hipertansiyon, osteoporoz ve kataraktı olan ve glukokortikoid yan etkilerinden daha fazla çekinilen hastalarda glukokortikoid koruyucu ajan olarak metotreksat ya da tocilizumab tedavisi başlanması önerilmektedir. (Hellmich et al., 2020) Tocilizumab tedavisine kontrendikasyon olan hastalarda kullanılabilecek bir diğer ajan da JAK inhibitörlerinden upadasitinibdir. Görme tehdidi olan ve serebrovasküler olaya neden olan kritik darlığı olan hastalarda vaskülit tedavisine antiplatelet (asetilsalisilik asit) tedavi eklenmesi de önerilmektedir. Bu hastalara gastroduodenal yan etkilere azaltmak için primer koruma amacıyla proton pompa inhibitörü başlanması da önerilmektedir.

Kaynakça

- Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (2014). Clinical practice: Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *New England Journal of Medicine*, 371(1), 50–57.
- Ponte, C., Grayson, P. C., Robson, J. C., Suppiah, R., Gribbons, K. B., Judge, A., Craven, A., Khalid, S., Hutchings, A., Watts, R. A., Merkel, P. A., Luqmani, R. A., & DCVAS Study Group. (2022). 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatology*, 74(12), 1881–1889.
- González-Gay, M. A., & García-Porrúa, C. (1999). Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988–1997: Clinical and epidemiologic aspects. *Medicine*, 78(5), 292–308.
- Muratore, F., Kermani, T. A., Crowson, C. S., & Matteson, E. L. (2015). Large-vessel giant cell arteritis: A cohort study. *Rheumatology*, 54(3), 463–470.
- Dejaco, C., Duftner, C., Buttgerit, F., & Matteson, E. L. (2017). The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Revisiting the concept of the disease. *Rheumatology*, 56(4), 506–515.
- Gonzalez-Gay, M. A., Barros, S., Lopez-Diaz, M. J., Garcia-Porrúa, C., & Hunder, G. G. (2005). Giant cell arteritis: Disease patterns of clinical presentation in a series of 240 patients. *Medicine*, 84(5), 269–276.
- Knockaert, D. C., Vanneste, L. J., & Bobbaers, H. J. (1993). Fever of unknown origin in elderly patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, 41(11), 1187–1190.
- Gabriel, S. E., O'Fallon, W. M., Achkar, A. A., Kurland, L. T., & Hunder, G. G. (1995). The use of clinical characteristics to predict the results of temporal artery biopsy among patients with suspected giant cell arteritis. *The Journal of Rheumatology*, 22(1), 93–97.
- Soriano, A., Muratore, F., Pipitone, N., Boiardi, L., & Salvarani, C. (2017). Visual loss and other cranial ischaemic complications in giant cell arteritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(9), 476–486.
- Muratore, F., Kermani, T. A., Crowson, C. S., & Matteson, E. L. (2015). Large-vessel giant cell arteritis: A cohort study. *Rheumatology*, 54(3), 463–470.
- Mackie, S. L., Hensor, E. M., Morgan, A. W., & Pease, C. T. (2014). Should I send my patient with previous giant cell arteritis for imaging of the thoracic aorta? A systematic literature review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(1), 143–148.

- Kermani, T. A., Matteson, E. L., Hunder, G. G., & Warrington, K. J. (2009). Symptomatic lower extremity vasculitis in giant cell arteritis: A case series. *The Journal of Rheumatology*, 36(10), 2277–2283.
- Chrysidis, S., Duftner, C., Dejaco, C., Schäfer, V. S., Ramiro, S., Carrara, G., Hocevar, A., Slot, M. C., Iagnocco, A., Monti, S., Luqmani, R., Dasgupta, B., & Diamantopoulos, A. P. (2018). Definitions and reliability assessment of elementary ultrasound lesions in giant cell arteritis: A study from the OMERACT Large Vessel Vasculitis Ultrasound Working Group. *RMD Open*, 4(1), e000598.
- Blockmans, D. (2012). Diagnosis and extension of giant cell arteritis: Contribution of imaging techniques. *La Presse Médicale*, 41(9), 948–955.
- Sebastian, A., van der Geest, K. S. M., Tomelleri, A., Monti, S., Mason, J. C., Ponte, C., Diamantopoulos, A. P., Mukhtyar, C. B., Dasgupta, B., Luqmani, R. A., & Dejaco, C. (2024). Development of a diagnostic prediction model for giant cell arteritis by sequential application of Southend Giant Cell Arteritis Probability Score and ultrasonography: A prospective multicentre study. *The Lancet Rheumatology*, 6(5), e291–e300.
- Hunder, G. G., Bloch, D. A., Michel, B. A., Stevens, M. B., Arend, W. P., Calabrese, L. H., Edworthy, S. M., Fauci, A. S., Leavitt, R. Y., Lie, J. T., Lightfoot, R. W., Masi, A. T., McShane, D. J., Mills, J. A., Wallace, S. L., & Zvaifler, N. J. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatism*, 33(8), 1122–1128.
- Ponte, C., Grayson, P. C., Robson, J. C., Suppiah, R., Granel, B., Carette, S., ... Dasgupta, B. (2022). 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for giant cell arteritis. *Arthritis & Rheumatology*, 74(11), 1881–1889.
- Hellmich, B., Agueda, A., Monti, S., Buttgerit, F., de Boysson, H., Brouwer, E., ... Luqmani, R. A. (2020). 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(1), 19–30.