DOI: 10.5281/zenodo.15068659

ROMATOLOJİ ALANINDA GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Editör
Prof. Dr. Hilal Ecesoy

Romatoloji Alanında Güncel Yaklaşımlar

Editör

Prof. Dr. Hilal Ecesoy

İmtiyaz Sahibi
Platanus Publishing®

Editör
Prof. Dr. Hilal Ecesoy

Kapak & Mizanpaj & Sosyal Medya
Platanus Yayın Grubu

Birinci Basım
Mart, 2025

Yayımcı Sertifika No
45813

Matbaa Sertifika No
47381

ISBN
978-625-6634-82-4

©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.platanuskitap.com
e-mail: platanuskitap@gmail.com

PLATANUS PUBLISHING®

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1..... 5

Tüberkülozda Kas-İskelet Sistem Bulgularına Romatolojik Bakış Açısı

Ali Ekin

BÖLÜM 2..... 23

Tekrarlayan (Relapsing) Polikondrit

Özlem Kılıç

BÖLÜM 3..... 39

Granülomatöz Polianjiit Tanılı Hastalarda Oküler ve Orbital Tutulum Bulguları

Merve Sungur Özgünen

BÖLÜM 4..... 49

Rheumatologic Approach to Sarcoidosis

Ali Ekin

BÖLÜM 1

Tüberkülozda Kas-İskelet Sistemi Bulgularına Romatolojik Bakış Açısı

Ali Ekin[1]

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3692-1293

1. GİRİŞ

Tüberküloz (TB), Mycobacterium tuberculosis'in neden olduğu kronik, granülomatöz ve bulaşıcı bir hastalıktır. Dünya genelinde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilen TB, başta akciğerler olmak üzere birçok organ ve sistemde enfeksiyona yol açabilir (1). Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, 2021 yılında 10,6 milyon yeni tüberküloz vakası bildirilmiş olup, bu vakaların yaklaşık %15-20'si ekstra-pulmoner TB olarak tanımlanmıştır (2).

Ekstra-pulmoner TB'nin önemli bir alt grubu olan kas-iskelet sistemi tüberkülozu, tüm TB vakalarının yaklaşık %1-3'ünü oluşturur. Ancak tanı koymada gecikmeler, hastalığın ilerleyerek ciddi morbiditeye ve kalıcı sekellere yol açmasına neden olmaktadır (3). TB'nin kas-iskelet sistemine olan etkileri, özellikle immünsüpresif hastalarda romatolojik hastalıklarla karışabilen klinik tablolar oluşturması nedeniyle büyük önem taşımaktadır (4).

1.1. Tüberkülozun Kas-İskelet Sistemindeki Önemi

Kas-iskelet sistemi tüberkülozu, hastalarda genellikle subakut veya kronik başlangıçlı olup, ağrı, hareket kısıtlılığı ve eklem deformiteleri ile kendini gösterir. Ancak birçok vakada romatoid artrit (RA), seronegatif spondiloartritler veya kristal artropatileri gibi diğer inflamatuvar eklem hastalıklarıyla karışabilmektedir (5).

Özellikle biyolojik ajanlarla tedavi edilen romatolojik hastalarda tüberküloz riski ciddi şekilde artmaktadır. TNF inhibitörleri, IL-17 blokörleri ve JAK inhibitörleri gibi immünsupresif ajanlar, latent TB enfeksiyonunun reaktivasyonuna neden olabilir (6). Bu nedenle, romatologlar için TB'nin kas-iskelet sistemine etkileri, tanı yöntemleri ve tedavi yaklaşımları kritik önem taşımaktadır.

2. TÜBERKÜLOZ VE KAS-İSKELET SİSTEMİ

Kas-iskelet sistemi TB'si genellikle hematolojik yayılım yoluyla gelişir. Primer pulmoner TB odaklarından kemik iliğine, eklemlere ve yumuşak dokulara ulaşan bakteriler burada latent hale geçebilir ve immün sistemi baskılayan faktörler devreye girdiğinde aktif enfeksiyona dönüşebilir (7).

2.1. Osteoartiküler Tüberkülozun Mekanizmaları

Tüberkülozun kas-iskelet sistemine yayılımı üç ana mekanizma ile gerçekleşir:

1. ***Hematolojik yayılım:*** Primer akciğer odağından vertebra, uzun kemikler ve eklemlere yayılım.

2. ***Lenfatik yayılım:*** Enfekte lenf düğümlerinden eklem ve kemik yapılarına doğrudan bulaş.

3. ***Direkt yayılım:*** Yakın komşuluktaki enfekte dokulardan eklem veya kemik dokularına geçiş.

2.2. Kas-İskelet Sistemi Tüberkülozunun Klinik Formları

Kas-iskelet sistemi TB'si farklı klinik formlarda kendini gösterebilir:

- ***Vertebral tüberküloz (Pott hastalığı):*** Spinal kolonun en sık görülen enfeksiyöz hastalıklarından biridir.
- ***Periferik eklem tüberkülozu:*** Genellikle monoartiküler artrit şeklinde ortaya çıkar.
- ***Tendinit ve tenosinovit:*** TB, fleksör tendon kılıflarında enfeksiyon oluşturarak el ve ayaklarda tenosinovit yapabilir.
- ***Kas Tüberkülozu***: Oldukça nadirdir ve genellikle diğer formlara sekonder olarak gelişir.

3. ROMATOLOJİK BULGULAR VE KLİNİK PREZENTASYONLARI

TB'nin kas-iskelet sistemini etkilemesi sonucunda ortaya çıkan romatolojik bulgular diğer inflamatuvar eklem hastalıklarıyla büyük benzerlik gösterebilir. Bu durum, özellikle romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriatik artrit gibi hastalıklarla ayırıcı tanıyı zorlaştırır (8).

3.1. Eklem Tutulumu ve Artrit

Tüberküloz artriti genellikle kronik monoartiküler artrit şeklinde kendini gösterir. En sık diz, kalça ve omuz eklemleri tutulur. Romatoid artritten farklı olarak, TB artriti genellikle asimetrik seyirlidir ve sinovyal sıvı analizi granülomatöz inflamasyon gösterir (9). (Tablo 1).

Özellik	Tüberküloz Artriti	Romatoid Artrit
Başlangıç	Subakut/Kronik	Kronik
Eklem Tutulumu	Genellikle **tek eklem** (monoartiküler)	Genellikle **çoklu eklem** (poliartiküler)
Radyolojik Bulgular	Osteolitik lezyonlar, eklem boşluğu daralması	Erozyonlar, periartiküler osteopeni
Sinovyal Sıvı	Lenfositik predominans, granülomatöz inflamasyon	Polimorfonükleer lökositler, RF pozitifliği

Tablo 1: Tüberküloz artriti ile romtaoid artritin karşılaştırılması

3.2. Spondiloartritlerle Ayırıcı Tanı

Tüberkülozun vertebra tutulumu, ankilozan spondilit (AS) ile karışabilir. Ancak AS'de HLA-B27 pozitifliği, inflamatuvar bel ağrısı ve sakroiliak eklem tutulumları ön plandayken, TB'de spinal destrüksiyon, paravertebral apseler ve nörolojik defisitler görülebilir (10).

4. RİSK FAKTÖRLERİ VE PREDİSPOZAN DURUMLAR

Kas-iskelet sistemi tüberkülozu (TB), genellikle bağışıklık sisteminin zayıfladığı durumlarda ortaya çıkar. Latent TB enfeksiyonunun reaktivasyonu, özellikle immünsüpresif hastalar, biyolojik ajan kullanan romatolojik hastalar ve kronik hastalıkları olan bireylerde daha sık görülmektedir (11).

Tüberküloz için en önemli risk faktörleri şunlardır:

4.1. Yaş, Cinsiyet ve Genetik Faktörler

4.1.1. Yaşın Etkisi

Tüberküloz enfeksiyonunun yaşa bağlı riski iki uç grupta artmaktadır:

- **Çocuklar (<5 yaş):** Henüz gelişmemiş hücresel immünite nedeniyle TB'ye karşı daha duyarlıdırlar.
- **Yaşlılar (>65 yaş):** T hücre yanıtındaki azalma, komorbid hastalıkların fazlalığı ve malnütrisyon gibi nedenlerle TB reaktivasyonu daha sık görülmektedir (12).

4.1.2. Cinsiyetin Etkisi

Epidemiyolojik çalışmalar, erkeklerin tüberküloza daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni, erkeklerde sigara kullanımı, mesleki maruziyet ve immünolojik farklılıklar olabilir (13). Ancak biyolojik ajan kullanan kadın romatoloji hastalarında risk artışı belirgindir.

4.1.3. Genetik Yatkınlık

Tüberküloza yatkınlık genetik polimorfizmlerle ilişkilidir. IFN-γ (interferon-gamma) sinyal yolaklarındaki mutasyonlar, TB'ye duyarlılığı artırmaktadır (14). HLA-DRB1 gen varyantları, özellikle romatoid artrit hastalarında TB riskini artıran önemli faktörler arasındadır (15).

4.2. Bağışıklık Sistemi ve Tüberküloz Riski

Bağışıklık sisteminin baskılanması, latent TB'nin reaktivasyonunda kritik bir rol oynar. Bu durum özellikle HIV, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, malnütrisyon ve kanser gibi ha stalıklarla ilişkilidir (16). (Tablo 2)

Bağışıklık Yetmezliğine sebep olan hastalık	**Tüberküloz Riskindeki Artış Oranı**	**Açıklama**
HIV/AIDS	**20-30 kat**	Hücresel immünitenin çökmesi, CD4+ T hücre kaybı
Diabetes Mellitus (DM)	**3-5 kat**	Makrofaj fonksiyon bozukluğu, hiperglisemi ile TB virülans artışı
Malnütrisyon	**4-6 kat**	Hücresel immün yanıt zayıflığı, interferon-gamma üretim azalması
Kronik Böbrek Yetmezliği	**5-10 kat**	Üremik toksinler nedeniyle immünosüpresyon
Kanser (özellikle hematolojik maligniteler)	**5-7 kat**	Kemoterapi ile immün yanıt baskılanması

Tablo 2: Bağışıklık Sistemi ile Tüberküloz arasındaki ilişki

Bu tablo, özellikle romatolojik hastalarda ek risk faktörleriyle **birleştiğinde** tüberkülozun reaktivasyon olasılığının ciddi şekilde arttığını göstermektedir.

4.3. Kronik İnflamatuvar Hastalıklar ve TB İlişkisi

Kronik inflamatuvar hastalıklar, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psöriatik artrit (PsA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıkları içerir. Bu hastalıklarda TB riski, hem hastalığın doğası gereği hem de tedavi sırasında kullanılan immünsüpresif ajanlar nedeniyle yüksektir (17).

- Romatoid artrit hastalarında TB riski genel popülasyona göre 4-5 kat daha fazladır (18).
- SLE hastalarında TB insidansı 7-9 kat artmaktadır (19).
- Ankilozan spondilit ve psöriatik artrit hastalarında özellikle biyolojik ajan kullanımına bağlı risk yükselmektedir.

Bu hastalarda kendi başına immün sistemin disregülasyonu da TB'ye yatkınlığa neden olmaktadır. Makrofaj aktivitesindeki azalma, otoimmün inflamasyonun TB'ye karşı koruyucu bağışıklığı bozması, enfeksiyon riskini artıran temel mekanizmalardır (20).

4.4. Biyolojik Ajanlar ve Tüberküloz Riski

Romatolojik hastalıkların biyolojik ajanlarla tedavi edilmesi, tüberküloz reaktivasyonu açısından en kritik risk faktörlerinden biridir (Tablo 3).

4.4.1. TNF İnhibitörleri ve Tüberküloz

Tüm biyolojik ajanlar içinde anti-TNF tedavileri, TB reaktivasyonu açısından en büyük riski taşımaktadır. Çünkü TNF-α, TB'ye karşı makrofaj aktivasyonu ve granülom oluşumu için kritik bir sitokindir (21).

- Anti-TNF alan hastalarda TB reaktivasyon riski 4 ila 25 kat artmaktadır (22).
- Infliximab ve adalimumab, en yüksek TB reaktivasyon oranına sahiptir.
- Etanercept, kısmi TNF inhibisyonu nedeniyle biraz daha düşük risk taşır (23).

4.4.2. IL-17 ve JAK İnhibitörleri ile TB Riski

- IL-17 blokörleri (sekukinumab, ixekizumab) TB reaktivasyonu açısından düşük-orta risklidir. Ancak IL-17'nin mukozal immünitede rolü nedeniyle akciğer TB'sini artırabileceği düşünülmektedir (24).

- JAK inhibitörleri (tofacitinib, baricitinib) makrofaj fonksiyonlarını baskılayarak TB'ye duyarlılığı artırabilir (25).

Biyolojik Ajan	Tüberküloz Riski	Mekanizma
TNF İnhibitörleri	**4-25 kat artış**	Granülom stabilitesini bozar, makrofaj aktivasyonunu baskılar
IL-17 Blokörleri	**Düşük-orta risk**	Mukozal immün yanıtı zayıflatır
JAK İnhibitörleri	**Orta risk**	Makrofaj aktivitesini inhibe eder

Tablo 3: Biyolojik ajanlar ve tüberküloz riski

Bu nedenle biyolojik ajanlarla tedavi planlanırken TB taraması yapılması zorunludur.

5. TANISAL YAKLAŞIMLAR, AYIRICI TANI VE TANI METODLARI

Tüberkülozun kas-iskelet sistemi tutulumunun tanısı oldukça güçtür. Hastalığın yavaş ilerlemesi, romatolojik hastalıklarla karışabilmesi, ve çoğu hastada pulmoner semptomlar olmadan ortaya çıkması, tanıda gecikmelere yol açmaktadır (26).

Bu nedenle erken tanı koymak için multimodal bir yaklaşım gereklidir:

✓ Klinik değerlendirme

✓ Laboratuvar testleri

✓ Radyolojik görüntüleme yöntemleri

✓ Biyopsi ve histopatolojik analizler

gibi birçok testin birlikte kullanılması tanıyı kesinleştirmek için gereklidir (27).

5.1. Klinik Bulgular ve Tanı Kriterleri

Kas-iskelet TB'si genellikle subakut/kronik ilerler ve hastalar başlangıçta hafif ağrı, şişlik ve hareket kısıtlılığı gibi spesifik olmayan semptomlarla başvurur. Bu da tanıyı geciktiren en önemli faktördür.

Klinik ipuçları şunlardır:

- Tek eklem (monoartiküler) tutulumu
- Yavaş ilerleyen ağrı ve şişlik

- Eklem hareketlerinde kısıtlılık, gece ağrısı
- İnatçı inflamasyon, antibiyotiklere yanıtsızlık
- Eşlik eden tüberküloz öyküsü (pulmoner veya ekstra-pulmoner TB)

ÖNEMLİ: Hastaların çoğunda romatoid artrit, septik artrit veya spondiloartrit şüphesiyle yanlış tanı alması mümkündür. Bu yüzden tanısal testler ve ayırıcı tanıya özel dikkat edilmelidir (28).

5.2. Laboratuvar Tanı Yöntemleri

Kas-iskelet TB'sinin laboratuvar tanısında kullanılan testler şunlardır:

5.2.1. Tüberküloz için Serolojik Testler

5.2.1.1. Tüberkülin Deri Testi (TDT, PPD Testi)

- Pozitif çıkması, TB ile karşılaşmayı gösterir ancak aktif TB anlamına gelmez.
- Yanlış pozitiflik: BCG aşısı yapılmış bireylerde veya çevresel mikobakteri maruziyetinde görülebilir.
- Yanlış negatiflik: İmmünsüpresif hastalarda (örneğin biyolojik ajan kullanan romatoloji hastaları, HIV pozitif bireyler) sık görülür (29).

5.2.1.2. İnterferon-Gamma Salım Testleri (IGRA – QuantiFERON-TB Gold, T-SPOT.TB)

PPD testinden daha spesifik olup BCG aşısından etkilenmez. Ancak latent TB'yi aktif TB'den ayıramaz.

ÖNEMLİ: IGRA ve PPD testleri latent TB'nin saptanmasında faydalıdır, ancak aktif TB tanısı için yetersizdir (30).

5.2.2. Mikrobiyolojik ve Moleküler Testler

- Bakteriyolojik Kültür (Löwenstein-Jensen besiyeri, MGIT kültürü)
- PCR Testi (Xpert MTB/RIF, Line Probe Assay)
- Eklem sıvısı ve biyopsi örneklerinde AFB boyama

Bakteriyolojik Kültür: Altın standart tanı yöntemi olup, tüberküloz basilinin izolasyonunu sağlar. Ancak sonuçlanması 6-8 hafta sürebilir.

PCR Testi (Xpert MTB/RIF, Line Probe Assay): Hızlı sonuç verir (saatler içinde). Basil yükü düşük olduğunda duyarlılığı azalabilir (31).

ÖNEMLİ: PCR testleri tüberkülozun erken tanısı için büyük avantaj sağlar, ancak negatif sonuç TB'yi ekarte ettirmez. Kültürle birlikte değerlendirilmelidir.

5.2.3. Eklem Sıvısı Analizi

Tüberküloz artritinde eklem sıvısında şu özellikler görülür**:**

- Lökosit sayısı: 5,000-30,000 hücre/mm³ (orta düzey inflamasyon)
- Lenfosit predominansı (>60%)
- Düşük glukoz seviyesi (<40 mg/dL)
- Artmış protein seviyesi

ÖNEMLİ: Septik artritte polimorfonükleer lökositler baskındır, ancak TB artritinde lenfosit baskındır (32).

5.3. Görüntüleme Yöntemleri

Tüberkülozun kas-iskelet sisteminde yol açtığı değişiklikleri saptamak için çok yönlü görüntüleme gerekir (Tablo 4).

Görüntüleme Yöntemi	Avantajları	Dezavantajları
Röntgen (X-ray)	Geç dönem lezyonları gösterir	Erken evre TB'yi tespit edemez
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	Granülomlar, apseler ve omurilik basısını gösterir	Maliyetli ve her yerde bulunmaz
Bilgisayarlı Tomografi (BT)	Kemik hasarını detaylı gösterir	Yumuşak doku değerlendirmesi sınırlıdır
PET-CT (Pozitron Emisyon Tomografisi)	Latent TB aktivasyonunu gösterebilir	Yüksek maliyetli

Tablo 4: Tüberküloz ilişkili kas-iskelet sistemi tutulumunda görüntüleme yöntemleri

MRI, yumuşak dokular ve granülom oluşumları için en iyi yöntemdir. PET-CT, özellikle biyolojik ajan kullanımı öncesi latent TB aktivitesini değerlendirmek için yararlıdır (33).

5.4. Histopatolojik Bulgular

Tanıyı kesinleştirmek için biyopsi alınarak histopatolojik inceleme yapılması gerekebilir. Tüberküloz sinovitinde ve granülomatöz lezyonlarda şu bulgular görülür:

- Langhans dev hücreleri
- Kazeifikasyon nekrozu (Tüberküloz için patognomoniktir)
- Epiteloid hücre infiltrasyonu

ÖNEMLİ: Non-TB granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz, fungal enfeksiyonlar vb.) ile TB'nin ayırıcı tanısı histopatolojik inceleme ile yapılmalıdır (34).

6. TÜBERKÜLOZDA TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Kas-iskelet sistemi tüberkülozunun tedavisi, hastalığın lokalizasyonu, yaygınlığı ve eşlik eden komorbiditeler göz önünde bulundurularak planlanmalıdır. Standart antitüberküloz tedavi rejimleri çoğu hastada etkilidir, ancak romatolojik hastalığı olan ve biyolojik ajan kullanan bireylerde tedavi daha karmaşık hale gelmektedir (35).

Bu nedenle tedavi yaklaşımı şu başlıklar altında incelenmelidir:

1. Standart Antitüberküloz Tedavi Protokolleri
2. Biyolojik Ajanlarla Tüberküloz Yönetimi
3. Kortikosteroidler ve İmmünsüpresif Tedaviler
4. Dirençli Tüberkülozda Yeni Tedavi Yaklaşımları

6.1. Standart Antitüberküloz Tedavi Protokolleri

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve CDC tarafından önerilen standart TB tedavisi, 6 ila 12 ay süren iki aşamalı bir tedavi rejimi içerir (Tablo 5):

Aşama	Süre	İlaç Kombinasyonu
Yoğun Tedavi Aşaması	**2 ay**	İzoniyazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z), Etambutol (E) (HRZE)
Devam Tedavi Aşaması	**4-10 ay**	İzoniyazid (H) + Rifampisin (R) (HR)

Tablo 5: Tüberküloz tedavi rejimleri

✓ İlk 2 ayda HRZE rejimi ile basil yükü düşürülür.

✓ Devam tedavisi en az 4 ay sürer, ancak kemik veya eklem tutulumunda 9-12 ay uzatılabilir (36).

ÖNEMLİ:

Vertebral TB (Pott hastalığı) olan hastalarda en az 12 aylık tedavi gereklidir.

Dirençli TB veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda (biyolojik ajan kullanan hastalar dahil) daha uzun süreli tedavi gerekebilir.

6.2. Biyolojik Ajanlarla Tüberküloz Yönetimi

Romatolojik hastalıklarda biyolojik ajanlar, TB reaktivasyonu açısından en büyük risk faktörlerinden biridir. Bu yüzden tedavi sırasında dikkatli yönetilmelidir.

Biyolojik ajanlar TB aktivasyonuna nasıl neden olur?

- **TNF-α blokajı**, tüberküloz granülomlarının **stabilitesini bozar** ve basil replikasyonunu hızlandırır.
- **JAK inhibitörleri**, makrofaj ve T hücre aracılı bağışıklık yanıtlarını baskılar.
- **IL-17 ve IL-6 inhibitörleri**, mukozal bariyer immünitesini azaltarak TB yayılımını artırabilir (37).

6.2.1. Biyolojik Ajan Başlamadan Önce TB Taraması

Biyolojik ajanlarla tedavi planlanırken hastalar **latent TB açısından taranmalıdır**:

✓ Tüberkülin Deri Testi (PPD, Mantoux testi) veya IGRA (QuantiFERON-TB Gold)

✓ Akciğer grafisi veya BT ile TB lezyonlarının değerlendirilmesi,

✓ Öykü ve fizik muayene ile aktif TB belirtilerinin sorgulanması

Eğer hasta LATENT TB taşıyorsa:

- Biyolojik ajan başlanmadan en az 1 ay önce izoniyazid (H) profilaksisi uygulanmalıdır.
- Anti-TNF başlanan hastalar için en az 9 ay INH monoterapisi önerilir (38).

💡 ÖNEMLİ:

- Aktif TB hastalarında biyolojik ajanlar kesinlikle başlanmamalıdır!
- Önceden TB geçiren hastalarda biyolojik ajan kullanımı enfeksiyon uzmanı ve romatoloji ekibi ile birlikte değerlendirilmelidir.

6.3. Kortikosteroidler ve İmmünsüpresif Tedaviler

Kortikosteroidler, TB ile mücadelede **iki yönlü etkiye sahiptir**:

1. **Yüksek doz kortikosteroidler** TB riskini artırır çünkü makrofaj fonksiyonlarını baskılar.
2. **Düşük-orta doz kortikosteroidler**, vertebral TB gibi durumlarda inflamasyonu kontrol altına alarak spinal kord hasarını önleyebilir.

- Vertebral TB (Pott hastalığı) + spinal kompresyon varlığında:
- Prednizolon 40-60 mg/gün başlanır ve 6-12 hafta içinde azaltılarak kesilir.

Romatoid artritli hastalarda TB riski yüksekse:

- DMARD'lar (metotreksat, leflunomid) ön planda tercih edilir.
- Biyolojik ajanlar TB profilaksisi tamamlandıktan sonra başlanır (39).

6.4. Dirençli Tüberküloz ve Yeni Tedavi Stratejileri

Multidrug-resistant TB (MDR-TB) veya extensively drug-resistant TB (XDR-TB) olan hastalarda standart TB tedavisi yetersizdir.

✅ **MDR-TB tedavisinde kullanılan yeni ajanlar:**

- Bedaquiline (BDQ) – MDR-TB için FDA onaylı yeni nesil ilaç
- Delamanid (DLM) – Özellikle pulmoner TB için umut vadeden ajan
- Linezolid (LZD) – Alternatif anti-TB ilaçlardan biri

📌 **MDR-TB veya XDR-TB olan hastalar için:**

- 18-24 ay süren özel tedavi protokolleri uygulanır.
- Biyolojik ajanlar genellikle kontrendikedir (40).

**Romatolojik hastalığı olan MDR-TB hastalarında tedavi, enfeksiyon ve romatoloji uzmanları tarafından multidisipliner yönetilmelidir.

REFERANSLAR

1. World Health Organization. (2021). *Global tuberculosis report 2021*. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021

2. Ledesma, J. R., et al. (2024). Global, regional, and national age-specific progress towards the 2020 milestones of the WHO End TB Strategy: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Infectious Diseases, 24*(7), 698-725.

3. Golden, M. P., & Vikram, H. R. (2005). Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *American family physician*, *72*(9), 1761–1768.

4. Jain, A. K., & Dhammi, I. K. (2007). Tuberculosis of the spine: a review. *Clinical orthopaedics and related research*, *460*, 39–49. https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e318065b7c3

5. Garg, R. K., & Somvanshi, D. S. (2011). Spinal tuberculosis: a review. *The journal of spinal cord medicine*, *34*(5), 440–454. https://doi.org/10.1179/2045772311Y.0000000023

6. Wallis, R. S., Broder, M., Wong, J., & Beenhouwer, D. (2004). Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *39*(8), 1254–1255. https://doi.org/10.1086/424455

7. Berney, S., Goldstein, M., & Bishko, F. (1972). Clinical and diagnostic features of tuberculous arthritis. *The American journal of medicine*, *53*(1), 36–42. https://doi.org/10.1016/0002-9343(72)90113-1

8. Malaviya, A. N., & Kotwal, P. P. (2003). Arthritis associated with tuberculosis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, *17*(2), 319–343. https://doi.org/10.1016/s1521-6942(02)00126-2

9. Kim, H. W., Park, J. K., Yang, J. A., Yoon, Y. I., Lee, E. Y., Song, Y. W., Kim, H. R., & Lee, E. B. (2014). Comparison of tuberculosis incidence in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis during tumor necrosis factor inhibitor treatment in an intermediate burden area. *Clinical rheumatology*, *33*(9), 1307–1312. https://doi.org/10.1007/s10067-013-2387-z

10. Jeon, C. Y., & Murray, M. B. (2008). Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS medicine*, *5*(7), e152. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050152

11. Dobler, C. C., Flack, J. R., & Marks, G. B. (2012). Risk of tuberculosis among people with diabetes mellitus: an Australian nationwide cohort study. *BMJ open*, *2*(1), e000666. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000666

12. Restrepo B. I. (2016). Diabetes and Tuberculosis. *Microbiology spectrum*, *4*(6), 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016. https://doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0023-2016

13. Bellamy R. (2005). Genetic susceptibility to tuberculosis. *Clinics in chest medicine*, *26*(2), 233–vi. https://doi.org/10.1016/j.ccm.2005.02.006

14. Webster, Andrew Scotta; Shandera, Wayne Xavierb,*. The extrapulmonary dissemination of tuberculosis: A meta-analysis. International Journal of Mycobacteriology 3(1):p 9-16, Jan–Mar 2014. | DOI: 10.1016/j.ijmyco.2014.01.003

15. Zumla, A., Raviglione, M., Hafner, R., & von Reyn, C. F. (2013). Tuberculosis. *The New England journal of medicine*, *368*(8), 745–755. https://doi.org/10.1056/NEJMra1200894

16. Winthrop, K. L., Chang, E., Yamashita, S., Iademarco, M. F., & LoBue, P. A. (2009). Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Emerging infectious diseases*, *15*(10), 1556–1561. https://doi.org/10.3201/eid1510.090310

17. Brode, S. K., Jamieson, F. B., Ng, R., Campitelli, M. A., Kwong, J. C., Paterson, J. M., Li, P., Marchand-Austin, A., Bombardier, C., & Marras, T. K. (2015). Increased risk of mycobacterial infections associated with anti-rheumatic medications. *Thorax*, *70*(7), 677–682. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206470

18. Dixon, W. G., Hyrich, K. L., Watson, K. D., Lunt, M., Galloway, J., Ustianowski, A., B S R B R Control Centre Consortium, Symmons, D. P., & BSR Biologics Register (2010). Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Annals of the rheumatic diseases*, *69*(3), 522–528. https://doi.org/10.1136/ard.2009.118935

19. Cantini, F., Nannini, C., Niccoli, L., Petrone, L., Ippolito, G., & Goletti, D. (2017). Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators of inflammation*, *2017*, 8909834. https://doi.org/10.1155/2017/8909834

20. Nahid, P., Dorman, S. E., Alipanah, N., Barry, P. M., Brozek, J. L., Cattamanchi, A., Chaisson, L. H., Chaisson, R. E., Daley, C. L., Grzemska, M., Higashi, J. M., Ho, C. S., Hopewell, P. C., Keshavjee, S. A., Lienhardt, C., Menzies, R., Merrifield, C., Narita, M., O'Brien, R., Peloquin, C. A., … Vernon, A. (2016). Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *63*(7), e147–e195. https://doi.org/10.1093/cid/ciw376

21. Lange, C., Chesov, D., Heyckendorf, J., Leung, C. C., Udwadia, Z., & Dheda, K. (2018). Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. *Respirology (Carlton, Vic.)*, *23*(7), 656–673. https://doi.org/10.1111/resp.13304

22. Tiberi, S., du Plessis, N., Walzl, G., Vjecha, M. J., Rao, M., Ntoumi, F., Mfinanga, S., Kapata, N., Mwaba, P., McHugh, T. D., Ippolito, G., Migliori, G. B., Maeurer, M. J., & Zumla, A. (2018). Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *The Lancet. Infectious diseases*, *18*(7), e183–e198. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30110-5

23. Liu, C. H., Liu, H., & Ge, B. (2017). Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. *Cellular & molecular immunology*, *14*(12), 963–975. https://doi.org/10.1038/cmi.2017.88

24. Harrison, M. J., Dixon, W. G., Watson, K. D., King, Y., Groves, R., Hyrich, K. L., Symmons, D. P., British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, & BSRBR (2009). Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the rheumatic diseases*, *68*(2), 209–215. https://doi.org/10.1136/ard.2007.087288

25. Wollenhaupt, J., Silverfield, J., Lee, E. B., Curtis, J. R., Wood, S. P., Soma, K., Nduaka, C. I., Benda, B., Gruben, D., Nakamura, H., Komuro, Y., Zwillich, S. H., Wang, L., & Riese, R. J. (2014). Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *The Journal of rheumatology*, *41*(5), 837–852. https://doi.org/10.3899/jrheum.130683

26. Xiong, H. Z., Gu, J. Y., He, Z. G., Chen, W. J., Zhang, X., Wang, J. Y., & Shi, Y. L. (2015). Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of clinical and experimental medicine*, *8*(3), 3156–3172.

27. Sartori, N. S., Picon, P., Papke, A., Neyeloff, J. L., & da Silva Chakr, R. M. (2019). A population-based study of tuberculosis incidence among rheumatic disease patients under anti-TNF treatment. *PloS one*, *14*(12), e0224963. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224963

28. Mrozek, N., Pereira, B., Soubrier, M., Gourdon, F., & Laurichesse, H. (2012). Screening of tuberculosis before biologics. *Medecine et maladies infectieuses*, *42*(1), 1–4. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.08.002

29. Lin, P. L., Ford, C. B., Coleman, M. T., Myers, A. J., Gawande, R., Ioerger, T., Sacchettini, J., Fortune, S. M., & Flynn, J. L. (2014). Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing. *Nature medicine*, *20*(1), 75–79. https://doi.org/10.1038/nm.3412

30. Liao, T. L., Lin, C. H., Shen, G. H., Chang, C. L., Lin, C. F., & Chen, D. Y. (2015). Risk for Mycobacterial Disease among Patients with Rheumatoid Arthritis, Taiwan, 2001-2011. *Emerging infectious diseases*, *21*(8), 1387–1395. https://doi.org/10.3201/eid2108.141846,

31. Winthrop, K. L., Park, S. H., Gul, A., Cardiel, M. H., Gomez-Reino, J. J., Tanaka, Y., Kwok, K., Lukic, T., Mortensen, E., Ponce de Leon, D., Riese, R., & Valdez, H. (2016). Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, *75*(6), 1133–1138. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207319

32. Lim, C. H., Chen, H. H., Chen, Y. H., Chen, D. Y., Huang, W. N., Tsai, J. J., Hsieh, T. Y., Hsieh, C. W., Hung, W. T., Lin, C. T., Lai, K. L., Tang, K. T., Tseng, C. W., & Chen, Y. M. (2017). The risk of tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients on biologics and targeted therapy: A 15-year real world experience in Taiwan. *PloS one*, *12*(6), e0178035. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178035

33. Solovic, I., Sester, M., Gomez-Reino, J. J., Rieder, H. L., Ehlers, S., Milburn, H. J., Kampmann, B., Hellmich, B., Groves, R., Schreiber, S., Wallis, R. S., Sotgiu, G., Schölvinck, E. H., Goletti, D., Zellweger, J. P., Diel, R., Carmona, L., Bartalesi, F., Ravn, P., Bossink, A., … Lange, C. (2010). The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *The European respiratory journal*, *36*(5), 1185–1206. https://doi.org/10.1183/09031936.00028510

34. Curtis, J. R., Westfall, A. O., Allison, J., Bijlsma, J. W., Freeman, A., George, V., Kovac, S. H., Spettell, C. M., & Saag, K. G. (2006). Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis and rheumatism*, *55*(3), 420–426. https://doi.org/10.1002/art.21984

35. Keane, J., Gershon, S., Wise, R. P., Mirabile-Levens, E., Kasznica, J., Schwieterman, W. D., Siegel, J. N., & Braun, M. M. (2001). Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *The New England journal of medicine*, *345*(15), 1098–1104. https://doi.org/10.1056/NEJMoa011110

36. Damsky, W., Peterson, D., Ramseier, J., Al-Bawardy, B., Chun, H., Proctor, D., Strand, V., Flavell, R. A., & King, B. (2021). The emerging role of Janus kinase inhibitors in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *147*(3), 814–826. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.10.022

37. Lalvani, A., & Millington, K. A. (2008). Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmunity reviews*, *8*(2), 147–152. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.011

38. Meier, N. R., Volken, T., Geiger, M., Heininger, U., Tebruegge, M., & Ritz, N. (2019). Risk Factors for Indeterminate Interferon-Gamma Release Assay for the Diagnosis of Tuberculosis in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in pediatrics*, *7*, 208. https://doi.org/10.3389/fped.2019.00208

39. Schutz, C., Davis, A. G., Sossen, B., Lai, R. P., Ntsekhe, M., Harley, Y. X., & Wilkinson, R. J. (2018). Corticosteroids as an adjunct to tuberculosis

therapy. *Expert review of respiratory medicine*, *12*(10), 881–891. https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1515628

40. Chee, C. B. E., Reves, R., Zhang, Y., & Belknap, R. (2018). Latent tuberculosis infection: Opportunities and challenges. *Respirology (Carlton, Vic.)*, *23*(10), 893–900. https://doi.org/10.1111/resp.13346

BÖLÜM 2

Tekrarlayan (Relapsing) Polikondrit

Özlem Kılıç[1]

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

1. Giriş

Tekrarlayan polikondrit (TP), proteoglikanlar açısından zengin dokuları ve kıkırdakları etkileyen tekrarlayıcı inflamatuvar ataklarla karakterize bir hastalıktır (Borgia et al., 2018). Hastalarda görülen ana klinik bulgular kulak, burun ve trakeobronşiyal kıkırdaklarının inflamasyonuna bağlıdır. Diğer gözlenen bulgular ise eklem, cilt, göz, renal ve kardiyovasküler sistem gibi diğer yapıların tutulmasıyla oluşan hasara bağlıdır. TP' nin klinik özellikleri ve hastalık seyri hastadan hastaya önemli ölçüde değişir. Erken belirtiler genellikle uzun süre fark edilmeden kalır (Sharma et al., 2013).

Hastalık ilk olarak 1923 yılında "polikondropati" olarak tanımlanmıştır *(Jaksch-Wartenhorst, 1923).* 1960 Yılında Pearson 12 benzer vakanın analizi sonucunca hastalığa "tekrarlayan polikondrit" adını vermiştir (Pearson et al.,1960). Hastalık klinik olarak sinsi bir başlangıç gösterir. Alevlenme ve remisyon dönemlerini içeren bir seyir ile kronikleşebilir. Hastalığın altında yatan patogenez net değildir. Ancak yayınlanan veriler hastalığın immün sistem aracılı hastalıklar arasında yerini almasını sağlamıştır (Lin et al.,2016). TP vakalarının yaklaşık %30' u diğer otoimmün hastalıklarla ilişkilidir ve bu durum örtüşme sendromları olarak tanımlanır. TP ile spondilartrit, romatoid artrit, ve kollajen doku hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, ve sistemik skleroz gibi) arasında ilişkiler tanımlanmıştır (Ostrowski et al.,2014; Damiani et al.,1979). TP ile birlikte malignite varlığı, özellikle miyelodisplastik sendrom arasındaki ilişkiye özel dikkat gösterilmiştir (Dion et al.,2016).

2. Epidemiyoloji

Tüm ırk ve yaş gruplarında görülebilen nadir bir hastalıktır. Başlangıç büyük olasılıkla 40 ila 60 yaşları arasındadır. Erkekler ve kadınlar eşit şekilde etkilenir, ancak etkilenen hasta sayısının nispeten az olması nedeniyle TP'nin epidemiyolojisi hakkında çok şey bilinmemektedir. TP, beyaz bireylerde daha yaygındır. Yıllık insidansının, Birleşik Krallık, Macaristan ve Minnesota'daki nüfus çalışmalarından sırasıyla milyon kişi başına 0,71, 2,0 ve 3,5 olduğu tahmin edilmektedir (Hazra et al.,2015).

3. Patogenez

TP' nin etyopatojenik mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Ancak şu ana kadar ortaya çıkan veriler tetikleyici faktörlerin otoimmüniteyi aktive ettiği ve yatkınlığı artıran genetik bir rolün olduğunu desteklemektedir (Liu et al., 2023). Ancak hastalığın genetik aktarımı ile ilgili bir veri yoktur (Borgia et al.,

2018). TP'nin etyopatogenezinde hem hücresel hem de humoral bağışıklık birlikte rol alır.

Çok sayıda çalışmada , TP'deki genetik duyarlılık çalışılmıştır. HLA-DR4, TP oluşumu için büyük bir risk oluşturan bir aleldir. Bir çalışmada HLA-DR6 varlığı ile TP' deki organ hasarının şiddeti arasında negatif bir korelasyon olduğu vurgulanmıştır. Daha yakın tarihli veriler yeni bir genetik duyarlılığı vurgulamıştır. Sonuçlar hastalığa duyarlılıkta HLA sınıf II'nin önemini pekiştirmiştir. Ayrıca, birbirleriyle bağlantı dengesizliğinde olan HLA-DRB1*16:02, HLA-DQB1*05:02 ve HLA-B*67:01 TP' nin genetik duyarlılığına önemli ölçüde katkıda bulunduğu belirtilmiştir (Hewagama et al, 2009; Terao et al, 2016)

Yakın zamanda kıkırdak, kan damarları ve cilt iltihabının yanı sıra hematolojik belirtileri de içeren ve sadece erkeklerde görülen bir sendrom tanımlanmıştır (Liu et al., 2023). Bu duruma VEXAS sendromu adı verilir ve kısaltmalar ana özelliklerine atıfta bulunur: vakuoller, E1 enzimi, X'e bağlı, otoinflamatuar belirtiler ve somatik belirtiler (Liu et al., 2023; Beck et al., 2020). Miyelodisplastik sendromla ilişkili TP tanısını alan hastaların aslında çoğunda VEXAS sendromuna sahip olması çok olasıdır (Tsuchida et al, 2021). Çalışmalardan elde edilen verilere göre, VEXAS-TP'li hastalar ubikitin aktive edici enzim-1'de (UBA1) somatik varyantlar sunar ve bunlar çeşitli klinik belirtiler ve daha yüksek bir mortalite ile ilişkilidir (Beck et al., 2020; Tsuchida et al, 2021).

Hastalığın patogenezinde genetik yatkınlığın önemli bir yeri olmasına karşın, bazı çevresel faktörlerin de hastalığın klinik bulgularının gelişiminde tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde proteinlerin parçalanmasına ve kıkırdak seviyesinde gizli antijenlerin salınmasına neden olan ve böylece hastalığı başlatan bilinmeyen dış tetikleyiciler vardır. Bu dış tetikleyiciler arasında mekanik, kimyasal ve enfeksiyöz faktörlere önemli bir rol atfedilir. Mekanik tetikleyiciler arasında kıkırdağa direk travma ve kulak deldirme işlemi yer alır. Kimyasal tetikleyiciler arasında hidroklorik asit, karbüratör sıvısı ve mentollü bir nazal inhalerin mumsu iç matrisi gibi toksik maddeler, kondroitin ve glukozamin tedavisi, ek olarak intravenöz papain enjeksiyonu bildirilmiştir. Enfeksiyöz tetikleyiciler arasındaki etkenler ise hepatit C virüsü, mikobakterium tuberkülozis, ruminokkus, bakteroides, veillonella, ve eubakterium sayılabilir (Cardoneanu et al., 2024).

4. Klinik bulgular

TP’ nin klinik özellikleri, hem başlangıçta hem de hastalığın seyri boyunca şiddet ve süre bakımından değişir. Aurikular tutulumu en yaygın özellik olsa da, hastalığın daha sonraki aşamalarında da ortaya çıkabilir. Aurikular kondrit dışındaki organ tutulum modelini tanımak erken tanıya yardımcı olabilir. Tutulabilen diğer anatomik alanlar ve organlar arasında kostal eklem, gözler, burun, hava yolları, kalp, damar sistemi, cilt, kas-iskelet sistemi, böbrek ve sinir sistemi bulunur Vasküler hastalığın, TP' nin birçok birincil belirtisinin nedeni olduğu varsayılmaktadır. Yorgunluk, halsizlik ve ateş gibi nonspesifik konstitusyonel semptomlar da görülebilir ve TP, bilinmeyen kökenli ateş olarak ortaya çıkabilir (Sharma et al., 2013; Puéchal et al., 2014).

4.1. Kondrit

Kondrit karakteristik tutulumdur ve TP tanısı için gereklidir. Kıkırdak yapıların tekrarlayan inflamasyonu sonunda lokal dejenerasyon ve atrofi ile sonuçlanabilir (Puéchal et al., 2014).

4.1.1. Auriküler kondrit

Auriküler kondrit, lokal bir hastalık veya enfeksiyon ekarte edildikten sonra TP için spesifiktir. Auriküler kondrit, hastaların %20'sinde başvuru sırasında ve %90'ında hastalığın seyri sırasında gözlenir. Bir veya iki kulak etkilenebilir. Tüm kulak kepçesi şişmiş, kırmızı veya daha az sıklıkla morumsu, sıcak ve ağrılıdır. Kıkırdak içermeyen kulak dokusu etkilenmez. Bu belirtiler birkaç gün veya daha fazla sürer. Nadiren birkaç hafta sonra kendiliğinden düzelir ancak değişken aralıklarla tekrarlar. Kıkırdak çökerek karnabahar görünümüne neden olabilir ve bu durum hastaların yaklaşık %10'unda görülür (Puéchal et al., 2014).

4.1.2. Nazal kondrit

Nazal kondrit hastaların %15'inde ortaya çıkan bir bulgudur ve %65'inde ise hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkar. Enflamasyon burun köprüsünü etkiler ve genellikle kulaklara göre daha az belirgindir. Burun tıkanıklığı nadir görülen bir özelliktir. Atrofi ikincil olarak veya sinsi bir şekilde gelişebilir. Ağrısız ancak geri dönüşü olmayan nazal septumun çökmesiyle eyer burun deformitesi neden olabilir (Puéchal et al., 2014).

4.1.3. Larinks ve trakeobronşiyal kondrit

Bu bölgeler hastaların %10'unda başvuru sırasında ve %50'sinde hastalık süresince tutulur. Trakeobronşiyal tutulum laringeal kondrit ile birlikte olabilir ve dispneye neden olur. Kalıcı trakeal veya bronşiyal daralma ya da trakeobronşiyal ağacın ekspiratuar kollapsı ile gelişen kondromalazi sonucu obstrüktif solunum yetmezliği gelişebilir. Endoskopi, entübasyon veya trakeotomi ölümü hızlandırabilir (Puéchal et al., 2014).

4.1.4. Kostal kondrit

Kostal kıkırdakların tutulumu göğüs ağrısı veya daha az sıklıkla tutulan kıkırdak bölgesinin şişliği ile kendini gösterir. Kostal kondrit TP'li hastaların %35'inde görülür (Puéchal et al., 2014).

4.2. Konstitüsyonel belirtiler

Şiddetli hastalık alevlenmeleri sırasında konstitüsyonel semptomlar yaygındır. Asteni, ateş, anoreksi ve kilo kaybından oluşabilir (Puéchal et al., 2014).

4.3. Eklem Tutulumu

Eklem tutulumu, kondritten sonra TP'nin en sık görülen ikinci belirtisidir. Eklem semptomları hastaların yaklaşık %30'unda başlangıç niteliğindedir ve %80'inde hastalığın seyri sırasında gelişir. Eklem belirtilerinin seyri genellikle birkaç yıl öncesine dayanabilen kondrit alevlenmelerinden bağımsızdır. Eklem harabiyeti olmaksızın küçük ve büyük eklemlerin aralıklı, asimetrik, migratuar, akut veya subakut oligoartriti veya poliartriti en sık görülen tablodur. Başlıca tutulum bölgeleri metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler ve dizlerdir; bunları ayak bilekleri, el bilekleri, metatarsofalangeal eklemler ve dirsekler izler. Daha seyrek olarak hastalarda artralji, monoartrit veya romatoid artriti taklit eden kronik poliartrit görülebilir. Eklem erozyonları ve yıkımı son derece nadirdir ve gözlenirse eşlik eden romatoid artriti düşündürmelidir. Birkaç hastada tendinopati ve tenosinovit bildirilmiştir. Aksiyel iskelet tutulumu nadirdir (Puéchal et al., 2014).

4.4. Oküler Tutulum

Oküler belirtiler başlangıçta nadiren görülür ancak hastaların %60'ında zamanla gelişir. Bunlar genellikle hafiftir, konjonktivit veya daha sık olarak tek taraflı veya iki taraflı episklerit ve/veya skleritten oluşur ve genellikle nükslerler seyreder ve zamanla kalıcı bir hal alır. Nekrotizan sklerit son derece nadirdir. TP'nin diğer oküler belirtileri arasında keratokonjonktivitis sicca, nadiren

ülserasyonlarla seyreden periferik keratit, anterior üveit, retinal vaskülit, retinal arter veya venlerin tıkanması, iskemik optik nörit ve hastalığa veya glukokortikoid maruziyetine bağlı katarakt yer alır. Retina dekolmanı bildirilmiştir (Puéchal et al., 2014).

4.5. Odyovestibüler tutulum

Başlangıçta nadir görülse de, TP'li hastaların %40'ında odyovestibüler belirtiler ortaya çıkar. Bunlar arasında en yaygın olanı, genellikle kalıcı olan ani başlangıçlı tek taraflı veya iki taraflı sensörinöral işitme kaybıdır. Bu belirtinin vasküler bir mekanizmadan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kademeli işitme bozukluğu da mümkündür ve auriküler kondrit veya seröz otitis media ile ilişkili dış kulak yolunun enflamasyonu veya stenozuna bağlı iletim tipi işitme kaybından ayırt edilmelidir. Tek taraflı veya iki taraflı periferik vestibüler disfonksiyon semptomları hastaların dörtte birinde, genellikle koklear tutulumla birlikte görülür ve genellikle geri dönüşümlüdür (Puéchal et al., 2014).

4.6. Deri tutulumu

Deri lezyonları TP'li hastaların %40'ında görülür ve ekstremiteler üzerinde nodüller, palpabl purpura, papüller, livedo ve distal ülserasyonlar ve eşlik eden vaskülite bağlı nekrozdan oluşur. Oral ve/veya genital aftöz ülserasyonlar, steril püstüller veya yüzeysel flebit Behçet hastalığını düşündürebilir ve bu semptom kümesini tanımlamak için MAGIC sendromu (ağız ve genital ülserler ile kıkırdak inflamasyonu) terimi önerilmiştir. Deri lezyonları, eşlik eden miyelodisplastik sendromu olan hastalarda daha yaygındır, bu nedenle rutin olarak araştırılmalıdır, risk 60 yaşın üzerindeki erkeklerde en yüksektir (Puéchal et al., 2014).

4.7. Kardiyovasküler tutulum

Kardiyovasküler tutulum hastaların %30'unda görülür. Kapak hastalığının gelişmesi için genellikle birkaç yıl gerekir. Aort kapak yetersizliği TP'li hastaların %10'unda görülen bir özelliktir ve genellikle aort halkasının genişlemesine ve aort kökünün ektazisine bağlanabilir. Mitral yetersizliği hastaların %2 ila %4'ünde gelişir. Bu kalp kapağı lezyonları sinsi bir şekilde gelişir ve bu nedenle ekokardiyografi ile düzenli değerlendirme yapılması gerekir. Değişken derecelerde aritmiler ve atriyoventriküler iletim bozuklukları ortaya çıkabilir ve sıklıkla glukokortikoid tedavisine yanıt verir. Daha az yaygın kardiyak belirtiler arasında miyokardit, perikardit ve sessiz miyokard enfarktüsü yer alır. Özellikle çıkan torasik aortada (%6) arteriyel duvar enflamasyonuna bağlı anevrizma gelişebilir. Daha nadir olarak, inen aort veya diğer büyük arteriyel gövdelerin stenozları veya anevrizmaları Takayasu hastalığına benzeyen bir klinik tabloya

neden olur. Bazı vakalarda, ağırlıklı olarak orta büyüklükteki arterleri etkileyen vaskülit poliarteritis nodozayı taklit eder. İzole kutanöz vaskülit veya mikroskobik polianjiiti taklit eden sistemik vaskülit ile cilt tutulumu birlikte görülebilir. Yüzeyel veya derin arter veya ven trombozu olan hastalarda antifosfolipid antikorları için pozitif testler olabilir (Puéchal et al., 2014).

4.8. Renal tutulum

Nadir olmakla birlikte, eşlik eden sistemik lupus eritematozus veya sistemik vaskülit olmasa bile renal belirtiler ortaya çıkabilir. Antinötrofil sitoplazmik antikorların tanımlanmasından önce, her iki hastalık da eklemleri, cildi, gözleri, trakeobronşiyal ağacı, böbrekleri ve semer-burun deformitesi ile nazal tutulum yapabildiğinde, GPA'lı hastalarda TP'nin yanlış teşhisi nedeniyle renal bulguların sıklığı muhtemelen abartılmıştı. Minimal mezangial proliferasyon en sık bildirilen histolojik bulgudur. IgA nefropatisi ve tübülointerstisyel nefrit bildirilmiştir. Epitel proliferasyonu ile birlikte pauci-immün nekrotizan glomerülonefrit, eşlik eden vasküliti gösterir (Puéchal et al., 2014).

4.9. Nörolojik tutulum

Periferik veya merkezi sinir sistemi tutulumu, bazen eşlik eden vaskülit ile ilişkili olarak hastaların %3'ünde görülür. Kraniyal sinir felçleri (V ve VII) en yaygın nörolojik belirtilerdir .Hemipleji, ataksi, miyelit ve polinöropati bildirilmiştir. Daha nadir olarak aseptik menenjit, meningoensefalitler, inme, fokal veya jeneralize nöbetler ve serebral anevrizmalar gelişebilir (Puéchal et al., 2014).

4.10.Diğer tutulumlar

TP'de görülen diğer belirtiler genellikle eşlik eden bir hastalığa işaret eder ve hastaların yaklaşık üçte birinde bulunur; en yaygın olanı vaskülittir. Karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin yanı sıra plörezi veya yaygın akciğer infiltratları da bildirilmiştir. Çok az sayıda hastada bildirilen belirtiler arasında karaciğer veya dalak büyümesi, periferik veya mediastinal lenfadenopati, aseptik apse, orşit ve mezenterik pannikülit yer almaktadır (Puéchal et al., 2014).

5. Tanı

TP için ilk tanı değerlendirmesi, özellikle kulaklar, burun, gözler, cilt, eklemler ve kardiyopulmoner muayeneye dikkat edilerek kapsamlı bir tıbbi geçmiş ve fizik muayene içermelidir. Ayrıca, TP'de kulak, burun ve solunum yollarının belirgin şekilde dahil olması nedeniyle tüm hastalar için bir kulak burun boğaz uzmanı tarafından değerlendirme yapılması (işitme testleri dahil) önerilmektedir. TP'yi teşhis etmek için kullanılan spesifik kan testleri yoktur.

Doku biyopsisi genellikle enfeksiyon gibi diğer teşhisleri dışlamak için kullanılır (Ferrada MA., 2025)

Enflamasyonun laboratuvar kanıtları hastalık alevlenmeleri sırasında kuraldır ancak olmadığında TP'yi ekarte ettirmez. Bazı kıkırdak bileşenlerine (kolajen tip II ve matrilin1) karşı bilinen antikorlar ne hassas ne de spesifiktir ve bu nedenle TP teşhisinde kullanılamaz. Tam kan sayımı sonuçları miyelodisplastik sendroma işaret edebilir, genellikle blast fazlalığı olan veya olmayan refrakter anemi, vakaların %5 ila %10'unda, özellikle 60 yaşından büyük erkeklerde hastalığın erken dönemlerinde görülür (Sharma et al., 2013; Puéchal et al., 2014; Ferrada MA., 2025)) .

Klinik değerlendirme ve laboratuvar testlerine ek olarak, görüntüleme tetkikleri (dinamik ekspiratuar bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve doppler ekokardiyografi ve akciğer fonksiyon testleri gerekli durumlarda yapılır. İnspirasyondaki BT görüntülerine ek olarak, daha hassas oldukları ve ekspiratuar hava yolu kollapsının optimal bir değerlendirmesini sağladıkları için zorlu ekspirasyondaki dinamik görüntüler de elde edilmelidir. Hava yolu stenozlarını görselleştirmek ve ölçmek için inspirasyon ve ekspirasyondaki görüntülerin karşılaştırıldığı sanal endoskopi de yapılabilir. MRG, fibrozisi trakeal inflamasyon ve ödemden ayırt etmede BT'ye göre daha üstündür. Aort yetmezliği ve/veya aort halkası genişlemesi olup olmadığına bakmak için düzenli aralıklarla doppler ekokardiyografi yapılmalıdır. Eşlik eden büyük damar vasküliti olan hastalarda, doppler ekokardiyografi ve MR-anjiyografi yararlı bilgiler sağlar ve PET büyük çaplı kan damarlarındaki inflamasyon odaklarının bir haritasını çıkarır. PET ayrıca hastalık alevlenmeleri sırasında kıkırdak yapılarda tutulumu gösterebilir. Düzenli aralıklarla yapılan akciğer fonksiyon testleri hastalığın ilerlemesini değerlendirmek için faydalıdır. Fiberoptik bronkoskopi TP'li hastalarda kontrendike olabilir, ancak bazı vakalarda BT ile tespit edilemeyen enflamatuar lezyonların, stenozların ve/veya trakeobronşiyal ekspiratuar kollapsın doğrudan görüntülenmesini sağlamak için yapılır. Fiberoptik bronkoskopinin ekspiratuar sekansları içeren BT ile kombine edilmesi, hava yolu lezyonlarını tespit etme ve izleme aracı olarak savunulmaktadır. Bununla birlikte, bu yöntem kötü tolere edilebilir ve hava yolu inflamasyonunu şiddetlendirebilir ve hatta potansiyel olarak ölümcül solunum sıkıntısına neden olabilir. Bu nedenle fiberoptik bronkoskopi yapma kararı kapsamlı bir risk/yarar değerlendirmesine dayanmalıdır. Operatör son derece deneyimli olmalı, resüsitasyon ekipmanı el altında bulunmalı ve işlemden önce yüksek doz parenteral glukokortikoid

tedavisi verilmelidir (Sharma et al., 2013; Puéchal et al., 2014; Ferrada MA., 2025)) .

6. Tanı kriterleri

TP tanısını koymak için 3 kriter seti mevcuttur; ancak bu kriterler küçük örneklere dayalıdır ve daha büyük kohortlarda doğrulanmamıştır.

McAdam kriterleri: Orijinal McAdam kriterleri aşağıdaki klinik özelliklerden üç veya daha fazlasının varlığını gerektiriyor:

- İki taraflı aurikular kondrit
- Noneroziv, seronegatif inflamatuar poliartrit
- Nazal kondrit
- Oküler inflamasyon (konjonktivit, keratit, sklerit/episklerit, üveit)
- Laringeal ve/veya trakeal kondrit
- Koklear ve/veya vestibüler disfonksiyon (sensörinöral işitme kaybı, kulak çınlaması ve/veya vertigo)

Değiştirilmiş (Damiani) kriterleri: Belirli bir zaman noktasında ortaya çıkan klinik belirtilerin değişkenliği nedeniyle daha sonra McAdam kriterlerinde değişiklikler önerildi. Tanıyı belirlemek için değiştirilmiş kriterleri kullanarak tüm hastaların aşağıdakilerden birine sahip olması gerekiyor:

- McAdam tanı kriterlerinden en az üçü
- McAdam kriterlerinde yer alan klinik bulgulardan bir veya daha fazlasının pozitif histolojik doğrulama ile birlikte olması
- En az 2 farklı bölgede düşük doz steroidlere veya dapsona yanıt veren kondritin bulunması (Sharma et al., 2013; Puéchal et al., 2014; Ferrada MA., 2025; Damiani et al., 1979)

Michet kriterleri: aşağıdaki klinik özelliklerden herhangi birinin varlığını gerektiriyor:

- Kulak, burun veya laringotrakeal kıkırdakların 3'ünden 2'sinde kanıtlanmış enflamasyon
- Yukarıdakilerden 1'inde kanıtlanmış enflamasyon ve oküler enflamasyon, işitme kaybı, vestibüler disfonksiyon veya seronegatif enflamatuar artrit arasında iki diğer bulgu (Sharma et al., 2013; Puéchal et al., 2014)

7. Ayırıcı Tanı

- Aurikular inflamasyon (enfeksiyon, malignite, kondrodermatitis nodularis helicis, kırmızı kulak sendromu)
- Eyer burun deformitesi (enfeksiyöz granülomatöz lezyon, polianjiitli granülomatozis (GPA), lenfomatoid granülomatozis, karsinom veya lenfoma)
- Hava yolunun daralması (epiglottit, GPA, malignite, travma, entübasyon, amiloidoz, rhinoskleroma, pemfigus vulgaris, mediastinal lezyonlar)
- Oküler inflamasyon (poliarteritis nodosa, GPA, atipik Cogan sendromu ve Behçet hastalığı)
- Sistemik inflamatuar poliartrit (romatoid artrit, seronegatif spondiloartropatiler (ankilozan spondilit, reaktif artrit, psoriatik artrit) ve sarkoidoz)
- Aortit ve aort anevrizmaları (Marfan ve Ehlers-Danlos sendromları gibi gelişimsel bağ dokusu hastalıkları, idiyopatik medial kistik nekroz, sifiliz ve arteroskleroz)
- Göğüs duvarı ağrısı (spondiloartrit, sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit (SAPHO) sendromu) (Ferrada MA., 2025)

8. Hastalık seyri

Çoğu hastada TP, değişken sıklık ve şiddette art arda alevlenmelerle karakterize kronik ilerleyici bir hastalıktır. Zaman içinde ağrı ve fonksiyonel bozukluk yükü gelişir ve iyatrojenik komplikasyonlarla daha da artabilir. Değişken süreli remisyonlar meydana gelebilir. Gebeliğin TP'nin aktivitesi üzerinde bir etkisi yoktur ve yenidoğan belirtileri görülmez (Puéchal et al., 2014). Relapsing Polikondrit Hastalık Aktivite İndeksi (RPDAI), klinik ve laboratuvar verilerine dayalı olarak hastalık aktivitesini değerlendirmek için geliştirilmiş bir ön skordur. Bağımsız bir kohortta doğrulanırsa, RPDAI hem hastaları izlemek hem de klinik çalışmalar sırasında tedavi yanıtlarını değerlendirmek için yararlı olabilir (Arnaud et al, 2012). Yakın zamanda Relapsing Polikondrit Hasar İndeksi'ni (RPDAM) TP için hastalığa özgü bir hasar ölçüm aracı olarak geliştirildi. Doğrulanmasının ardından RPDAM, bu nadir durumdan muzdarip hastaların bakımını iyileştirmeye ve gelecekteki klinik çalışmalar için veri toplamayı standartlaştırmaya katkıda bulunabilir (Mertz et al, 2019).

9. Prognoz

Son yıllarda TP'li hastaların sonuçlarında iyileşmeler sağlanmıştır, bunun nedeni muhtemelen hastalığın daha iyi bilinmesinin hafif formların teşhisine ve daha iyi tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamasıdır. Sağkalım oranları 5 yıl sonra %70'ten 8 yıl sonra %94'e ve hatta yakın zamanda yapılan büyük bir tek merkezli çalışmada 10 yıl sonra %91'e yükselmiştir. TP ile ilişkili ölüm nedenleri arasında spesifik organ tutulumları (kan damarları ve hava yolları); eşlik eden miyelodisplastik sendrom; ve tedaviler tarafından gelişimi kolaylaştırılan, başta pnömoni olmak üzere enfeksiyonlar yer almaktadır (Puéchal et al., 2014).

10. Tedavi

TP'de tedavi kararlarının dayandırılacağı kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Tedavi rejimi, klinik aktivite ve ciddiyete dayalı olarak her bir hastaya ampirik olarak uyarlanır. Klinik özelliklerin etkili bir şekilde bastırılması genellikle immünosüpresif ve immünomodülatör ilaçlar kullanılarak sağlanabilir, ancak hiçbir tedavi biçiminin hastalığın doğal seyrini değiştirdiği kanıtlanmamıştır (Puéchal et al., 2014, Buckner JH., 2025).

10.1. Non-steroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Nazal veya auriküler kondrit ve periferik veya aksiyel artriti olan ancak majör organ tutulumu olmayan hastalarda, tam antiinflamatuar dozda NSAİİ ile ilk tedavi önerilmektedir (örneğin günde iki kez 500 mg naproksen veya günde üç ila dört kez 800 mg ibuprofen gibi). İstenilen yanıt elde edildikten sonra, ilaç en düşük dozda ve gereken en kısa süre boyunca kullanılmalıdır. NSAİİ'lerin kontrendike ve dirençli olduğu hastalarda glukokortikoid veya dapson kullanılmalıdır (Buckner JH., 2025).

10.2. Glukokortikoid tedavisi

Glukokortikoid tedavisinin başlangıç dozu hastalığın şiddetine bağlıdır. Çoğu hasta bölünmüş dozlarda günde 30 ila 60 mg prednizona (veya eşdeğerine) yanıt verir. Hastalık aktivitesi düzeldiğinde, doz münkün olan en düşük doza düşürülmeli ve sonunda kesilmelidir. Çoğu hastada kondrit, eklem, oküler ve kutanöz bulgular glukokortikoid tedavisine yanıt verir. Potansiyel olarak şiddetli belirtileri olan hastalarda (şiddetli laringeal veya trakeobronşiyal kondrit, akut başlayan sensörinöral işitme kaybı veya kötü prognoz faktörleri olan sistemik vaskülit), başlangıçta pulse metilprednizolon tedavisi verilir (15 mg/kg/gün). Bir ila üç gün pulse tedavisinden sonra hasta 3-4 hafta boyunca 1mg/kg/gün oral glukokortikoid tedavisine geçirilir. Dozaj daha sonra mümkün olduğunca

azaltılır. Lokal glukokortikoid uygulaması da gererkli durumlarda kullanılır (intraartiküler veya intraoküler enjeksiyonlar, inhalasyon) (Puéchal et al., 2014, Buckner JH., 2025).

10.3. Dapson

Dapson, TP'nin hayvan modellerindeki etkinliğine dayanarak kullanılmıştır. Tedaviye günde bir kez 50 ila 100 mg dozla başlanır. Gerekirse doz, her bir ila iki haftada bir 25 mg'lık artışlarla günde maksimum 200 mg doza kadar artırılır. Dapson, ani işitme kaybı, vertigo veya laringotrakeal tutulumu olan hastalarda monoterapi olarak kullanılmamalıdır; bu hastalar daha yoğun bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Dapsonun olası yan etkileri arasında hemolitik anemi, kan diskrazileri, aşırı duyarlılık reaksiyonları, eksfoliatif dermatit, periferik nöropati, hepatik hasar ve mental durumda değişiklikler bulunur. Sülfonamidlere karşı alerji öyküsü, şiddetli anemi, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, ve hasta hamile veya emziriyorsa dapson kullanılmamalıdır (Puéchal et al., 2014, Buckner JH., 2025).

10.4. Kolşisin

Kolşisin 1mg/gün dozunda kondrit ve hafif kutanöz belirtilerin tedavisi için önerilmiştir (Puéchal et al., 2014).

10.5. İmmünsüpresif ajanlar

İmmünsüpresif ajanlar, ciddi solunum yolu veya damar tutulumu olan hastalarda ve steroid bağımlılığı veya direnci olanlarda ilk basamak tedavi olarak kullanılır. Eşlik eden hematolojik miyeloid hastalık riski ve kontrollü çalışmaların yokluğu göz önüne alındığında, immünosupresanlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Metotreksat 0.3 mg/kg/hafta genellikle etkilidir. Metotreksat hafif ila orta şiddette organ ve doku tutulumunda ve yaşamı veya organı tehdit eden hastalığın idame tedavisi için kullanılır. Metotreksat yanıtsız olması durumunda diğer alternatif ikinci basamak ajanlar arasında azatioprin , leflunomid , mikofenolat ve siklosporin bulunur.
Siklofosfamid TP'nin şiddetli formlarında kullanılır (Puéchal et al., 2014, Buckner JH., 2025).

10.6. Biyolojik ajanlar

IL-6 ve TNF-alfa serum seviyeleri aktif TP'li hastalarda genellikle yükselmez. Biyolojik ajanların faydasına ilişkin bilgiler vaka raporları ve pozitif sonuçlu yayın yanlılığından etkilenen küçük serilerle sınırlıdır. Bu çalışmalarda infliksimab, etanersept, adalimumab, tocilizumab, abatacept, anakinra, rituximab ve tofacitinib ile başarılı yanıtlar bildirilmiştir. Ancak, TP'nin nadir görülmesi

nedeniyle, bu ajanlarla ilgili randomize çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda tocilizumab, TNF inhibitörleri, özellikle adalimumab veya infliximab ve rituximab en yüksek klinik yanıt sıklığı ile sonuçlanmıştır (Puéchal et al., 2014, Buckner JH., 2025).

10.7. Diğer sistem tedavileri

Glukokortikoidler, immünosupresanlar, plazmaferez veya gama globulin tedavisine dirençli aşırı şiddetli TP'li birkaç hastada, tedavi yoğunlaştırması ve ardından otolog kök hücre nakli uygulanmıştır (Puéchal et al., 2014).

10.8. Belirli tutulumları hedefleyen tedaviler

TP'nin farmakolojik olmayan tedavisi öncelikle hava yolu lezyonlarının yönetimine odaklanmaktadır. Özellikle stentleme, hava yolu dilatasyonu, trakeostomi, lazer ekstirpasyonu ve laringotrakeal rekonstrüksiyon gibi cerrahi prosedürler, hastanın rahatsızlığını nispeten uzun bir süre boyunca hafifleterek sonucu önemli ölçüde iyileştirebilir. Ancak, bu tekniklerin invazivliği ve olası komplikasyonlar nedeniyle cerrahi tedaviye ihtiyaç duyması beklenen hastaların dikkatli bir şekilde seçilmesinde fayda vardır. Ekspiratuar hava yolu obstrüksiyonunun önlenmesinde noninvaziv pozitif basınçlı ventilasyon etkili olabilir ve özellikle solunum yolu tutulumu olan yaşlı hastalarda düşünülmelidir. Plastik cerrahi, kıkırdak deformitelerini çözmek ve genel yaşam kalitesini iyileştirmek için estetik nedenlerle bir role sahip olabilir. Aort yetmezliği olan hastalarda kapak replasmanı bazı durumlarda çıkan aortun replasmanı ve koroner arterlerin reimplantasyonu ile kombine edilebilir. Kapak replasmanı veya aort protezi ameliyatına, immünosupresif tedavi uygulanmasına rağmen sıklıkla kapak ayrılması veya tekrarlayan anevrizma gelişen hastalar adaydır. Her vakada, cerrahi işlemden önce trakeobronşiyal lezyonların, kardiyovasküler lezyonların ve anestezi risklerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi zorunludur (Puéchal et al., 2014; Vitale et al., 2016).

11. Sonuç

TP, olası atipik başlangıcı nedeniyle teşhis edilmesi zor bir hastalıktır. Bu hastalığın nadir görülmesi, genellikle diğer romatolojik hastalıklarla örtüşen klinik spektrumu klinik çalışmaları sınırlayan özelliğidir. Biyolojik ajanlar TP için yeni potansiyel etkili araçları temsil etse de uygun kullanımları hakkında herhangi bir sonuca varmak, çok az veri nedeniyle oldukça zordur. TP'li hastalarda daha rasyonel bir terapötik yaklaşım oluşturmak için gelecekte çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

Borgia, F., Giuffrida, R., Guarneri, F., & Cannavò, S. P. (2018). Relapsing Polychondritis: An Updated Review. Biomedicines, 6(3), 84. https://doi.org/10.3390/biomedicines6030084

Sharma, A., Gnanapandithan, K., Sharma, K., & Sharma, S. (2013). Relapsing polychondritis: a review. Clinical rheumatology, 32(11), 1575–1583. https://doi.org/10.1007/s10067-013-2328-x

Jaksch-Wartenhorst R. Polychondropathia. Viyana. Arch. Han. Med. 1923;6:93–100.

PEARSON, C. M., KLINE, H. M., & NEWCOMER, V. D. (1960). Relapsing polychondritis. The New England journal of medicine, 263, 51–58.

Lin, D. F., Yang, W. Q., Zhang, P. P., Lv, Q., Jin, O., & Gu, J. R. (2016). Clinical and prognostic characteristics of 158 cases of relapsing polychondritis in China and review of the literature. Rheumatology international, 36(7), 1003–1009. https://doi.org/10.1007/s00296-016-3449-8

Ostrowski, R. A., Takagishi, T., & Robinson, J. (2014). Rheumatoid arthritis, spondyloarthropathies, and relapsing polychondritis. Handbook of clinical neurology, 119, 449–461. https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00029-1

Damiani, J. M., & Levine, H. L. (1979). Relapsing polychondritis--report of ten cases. The Laryngoscope, 89(6 Pt 1), 929–946.

Dion, J., Costedoat-Chalumeau, N., Sène, D., Cohen-Bittan, J., Leroux, G., Dion, C., Francès, C., & Piette, J. C. (2016). Relapsing Polychondritis Can Be Characterized by Three Different Clinical Phenotypes: Analysis of a Recent Series of 142 Patients. Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.), 68(12), 2992–3001. https://doi.org/10.1002/art.39790

Hazra, N., Dregan, A., Charlton, J., Gulliford, M. C., & D'Cruz, D. P. (2015). Incidence and mortality of relapsing polychondritis in the UK: a population-based cohort study. Rheumatology (Oxford, England), 54(12), 2181–2187. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev240

Liu, Y., Li, X., Cheng, L., Zhan, H., Huang, Y., Li, H., & Li, Y. (2023). Progress and challenges in the use of blood biomarkers in relapsing polychondritis. Clinical and experimental immunology, 212(3), 199–211. https://doi.org/10.1093/cei/uxad014

Hewagama, A., & Richardson, B. (2009). The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. Journal of autoimmunity, 33(1), 3–11. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.03.007

Terao, C., Yoshifuji, H., Yamano, Y., Kojima, H., Yurugi, K., Miura, Y., Maekawa, T., Handa, H., Ohmura, K., Saji, H., Mimori, T., & Matsuda, F. (2016). Genotyping of relapsing polychondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases. Rheumatology (Oxford, England), 55(9), 1686–1692. https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew233

Beck, D. B., Ferrada, M. A., Sikora, K. A., Ombrello, A. K., Collins, J. C., Pei, W., Balanda, N., Ross, D. L., Ospina Cardona, D., Wu, Z., Patel, B., Manthiram, K., Groarke, E. M., Gutierrez-Rodrigues, F., Hoffmann, P., Rosenzweig, S., Nakabo, S., Dillon, L. W., Hourigan, C. S., Tsai, W. L., Grayson, P. C. (2020). Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. The New England journal of medicine, 383(27), 2628–2638. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026834

Tsuchida, N., Kunishita, Y., Uchiyama, Y., Kirino, Y., Enaka, M., Yamaguchi, Y., Taguri, M., Yamanaka, S., Takase-Minegishi, K., Yoshimi, R., Fujii, S., Nakajima, H., & Matsumoto, N. (2021). Pathogenic UBA1 variants associated with VEXAS syndrome in Japanese patients with relapsing polychondritis. Annals of the rheumatic diseases, 80(8), 1057–1061. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220089

Cardoneanu, A., Rezus, I. I., Burlui, A. M., Richter, P., Bratoiu, I., Mihai, I. R., Macovei, L. A., & Rezus, E. (2024). Autoimmunity and Autoinflammation: Relapsing Polychondritis and VEXAS Syndrome Challenge. International journal of molecular sciences, 25(4), 2261. https://doi.org/10.3390/ijms25042261

Sharma, A., Gnanapandithan, K., Sharma, K., & Sharma, S. (2013). Relapsing polychondritis: a review. Clinical rheumatology, 32(11), 1575–1583. https://doi.org/10.1007/s10067-013-2328-x

Puéchal, X., Terrier, B., Mouthon, L., Costedoat-Chalumeau, N., Guillevin, L., & Le Jeunne, C. (2014). Relapsing polychondritis. Joint bone spine, 81(2), 118–124. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.01.001

Ferrada MA Diagnostic evaluation of relapsing polychondritis. In: Seo P UpToDate. Wolters Kluwer. Updated July, 2025. Accessed February 11, 2025

Damiani, J. M., & Levine, H. L. (1979). Relapsing polychondritis--report of ten cases. The Laryngoscope, 89(6 Pt 1), 929–946.

Arnaud, L., Devilliers, H., Peng, S. L., Mathian, A., Costedoat-Chalumeau, N., Buckner, J., Dagna, L., Michet, C., Sharma, A., Cervera, R., Haroche, J., Papo, T., D'Cruz, D., Arlet, P., Zwerina, J., Belot, A., Suzuki, N., Harle, J. R., Moots, R., Jayne, D., … RPDAI study group (2012). The Relapsing

Polychondritis Disease Activity Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. Autoimmunity reviews, 12(2), 204–209. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.005

Mertz, P., Belot, A., Cervera, R., Chuah, T. Y., Dagna, L., Damian, L., Danda, D., D'cruz, D., Espinosa, G., Frances, C., Jayne, D., Ooi, K. K., Kucharz, E. J., Lebovics, R., Marie, I., Moulis, G., Peng, S., Sharma, A., Suzuki, N., Tanaka, T., … Arnaud, L. (2019). The relapsing polychondritis damage index (RPDAM): Development of a disease-specific damage score for relapsing polychondritis. Joint bone spine, 86(3), 363–368. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.11.001

Buckner JH Treatment of relapsing polychondritis. In: Seo P UpToDate. Wolters Kluwer. Updated January 2025. Accessed February 13, 2025

Vitale, A., Sota, J., Rigante, D., Lopalco, G., Molinaro, F., Messina, M., Iannone, F., & Cantarini, L. (2016). Relapsing Polychondritis: an Update on Pathogenesis, Clinical Features, Diagnostic Tools, and Therapeutic Perspectives. Current rheumatology reports, 18(1), 3. https://doi.org/10.1007/s11926-015-0549-5

BÖLÜM 3

Granülomatöz Polianjiit Tanılı Hastalarda Oküler ve Orbital Tutulum Bulguları

Merve Sungur Özgünen[1]

[1] Uzman Dr Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalı
ORCID: 0000-0002-7441-3946

Giriş

Antinötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülitler (AİV) küçük-orta boy damarları tutan ve Granülomtaöz Polianjiit (GPA), Eozinofilik Granülomtaöz Polianjiit (EGPA) ve Mikroskobik Polianjiti (MPA) içeren bir vaskülit grubudur. AİV başta üst ve alt solunum yolları, akciğerler ve böbrekleri tutmalarına karşılık cilt, sinir sistemi, göz gibi pek çok organı ve sistemi etkileyebilen multisistemik, organı/hayatı tehdit edebilen, relapslarla seyreden hastalıklardır. (Kitching et al., 2020) Chapel Hill Konsensus krtiterlerine göre aynı grup içinde sınıflanmalarına rağmen farklı prezentasyonları, prognozları ve tedavileri bulunmaktadır. (Chung et al., 2021; Jennette et al., 2013) Her bir organ için hastalığa özgü bulguları anlamak hem tanısal hem de terapötik karar verme sürecine yardımcı olur.

Oküler manifestasyonlar (episklerit, sklerit, retinal vaskülit vb.) ve komplikasyonları (katarakt, görmede bozulmalar) ve orbital manifestasyonlar (retroorbital kitle) AİV'de özellikle de GPA'da uzun zamandır tanınmaktadır. (Perry et al., 1997; Straatsma et al., 1957)

Oküler ve orbital manifestasyonlar hastaların tanı anında %15-20 kadarında görülürken, takip edilen hastalık süresinde bu oran %26-50'lere varmaktadır. Tedavi için kullanılan glukokortikoid ajanlara bağlı katarakt gibi komplikasyonlar ya da hastalığın kendisine bağlı fonksiyon kaybı yaratan durumlar oluşabilmektedir. (Junek et al.,2023)

GPA'lı hastalarda göz kapağı ve orbitadan optik sinire kadar gözün her yapısını etkileyen ve şiddeti geniş bir aralıkta değişen oküler ve orbital tutulum meydana gelebilir. (Tarabishy et al.,2010)

Orbital tutulum

Orbital tutulum, GPA'nın en sık görülen belirtilerinden biridir ve hastaların yaklaşık %45-50'sinde görülür. Komşu paranazal sinüslerdeki hastalığın sonucu olabileceği gibi, orbital granülom oluşumu veya vaskülitin kendisi fokal bir hastalık olarak ortaya çıkabilir. Orbital bulgular lakrimal bezi (dakriyoadenit), ekstraoküler kasları (orbital miyozit) ve yumuşak dokuları (retroorbital kitle) ilgilendirir. (Tarabishy et al.,2010)

Orbital GPA'nın yaygın belirti ve semptomları arasında proptozis, epifora, diplopi, ani başlayan ağrı, eritem, göz kapağı ödemi ve görme azalması yer alır.

Proptozis, GPA şüphesi olan hastalarda önemli bir klinik bulgu olarak kabul edilir, çünkü üst veya alt hava yolu hastalığı veya glomerülonefrit ile birlikte GPA tanısı anlamına gelir. Proptozis ve kapak yıkımı, korneal ülserasyon, oküler perforasyon ve körlüğe yol açabilen keratopatiyi tetikleyebilir. Nadiren proptozisi, orbitadaki fibrotik değişikliklere bağlı kronik orbital inflamasyonun geç bir sonucu olan enoftalmi takip eder. Epifora, genellikle nazolakrimal kanal tıkanıklığı veya lakrimal kese mukoseli tarafından tetiklenen orbital tutulumun bir başka semptomudur. Diplopi, orbital kasların enflamasyonu, yukarıdaki vasa vasorumun vasküliti ve optik sinirin orbital kitle tarafından sıkıştırılması sonucu ortaya çıkar ve bu da optik sinir iskemisine ve hatta körlüğe yol açabilir. GPA orbital apeksi ve dolayısıyla optik siniri infiltre edebilir, bu da ağrısız optik nöropati ve optik sinirde ödem ve ardından atrofi ile sonuçlanır. Daha ileri infiltrasyon ağrılı oftalmopleji ve körlükten sorumludur. Orbital kitlenin yayılması komşu kemik yapıların tahrip olmasına yol açar. (Lopes et al., 2016; Hibino et al., 2017; Muller et al., 2014) Junek ve arkadaşlarının çalışmasında retroorital kitle ve propitoz GPA hastalarındaki en sık dördüncü oküler tutulum bulgusu (%12.2) olarak saptanmış. (Junek et al., 2023) Orbital hastalığın görme kaybı ve yüz deformitesi dahil olmak üzere önemli morbidite ile ilişkili olduğunu akılda tutmak gerekir.

Göz Kapağı, Lakrimal Sistem ve Konjonktiva

Göz kapağı tutulumu GPA'da nadirdir, ancak dakriyoadenit, dakriyosistit, pitoz, kapak granülomu, şalazyon, entropiyonu içerebilir. Dakriyoadenit (gözyaşı bezi iltihabı), göz hareketliliğini engelleyen ön orbita ve göz kapağında ağrı ve ödem ile kendini gösterir. Dakriyoadenit ve lakrimal bezin büyümesi oküler sikka sendromuna neden olabilir. Nazolakrimal kanal tıkanıklığı geç bir bulgudur ve komşu sinonazal hastalıktan enflamatuar yayılmaya ikincil olarak veya fokal GPA enflamasyonunun doğrudan bir sonucu olabilir. Nazolakrimal blokajın bir sonucu olarak dakriyosistit ve epifora oluşabilir. (Tarabishy et al., 2010; Hibino et al., 2017)

GPA'lı hastaların %16'sına kadarında konjonktival hastalık bildirilmiştir. Junek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise konjonktivit ve/veya episklerit AİV'e ve GPA'ya bağlı en sık oküler tutulum bulgusu (%47.3) olarak saptanmıştır. (Tarabishy et al., 2010; Junek et al., 2023) Erken tutulum konjonktival hiperemi ile kendini gösterir. Granülom ülserasyonu ve nekrozu mevcut olabilir ve sikatrize konjonktivite yol açabilir. Entropiyon ve trikiyazis gelişebilir ve kirpikler globa doğru döner. Konjonktival tutulum oküler kızarıklık,

yabancı cisim hissi, bulanık görme ve muhtemelen kanlı gözyaşı gibi semptomlar gösterebilir.

Sklera

Sklerit, skleranın tüm katmanlarının enflamasyonudur ve ciddi görme kaybı ve morbidite ile ciddi oküler morbiditeye neden olabilir. GPA, diğer etiyolojilerin skleritinden daha şiddetli olabilen nodüler, diffüz veya nekrotizan sklerite neden olabilir.

GPA'daki sklerit, farklı komplikasyonlara sahip olan anterior veya posterior olarak kategorize edilebilir. Anterior sklerit de diffüz, nodüler veya nekrotizan olarak alt kategorilere ayrılır. GPA'lı hastaların %16-38'inde görüldüğü bildirilmiştir ve Hoffman ve arkadaşlarına göre GPA'nın üçüncü en yaygın oküler belirtisidir. (Hoffman et al.,1992) Yakın zamanda yayınlanan Junek ve arkadaşlarının çalışmasında ise sklerit GPA hastalarında ikinci en sık tutulum bulgusu (%26.8) olarak saptanmıştır. (Junek et al., 2023) Sklerit, GPA'nın ilk klinik belirtisi olabilir ve tipik olarak şakak ve çeneye yayılabilen şiddetli, derin, sıkıcı ağrı ile kendini gösterir. Gece artan ve hastayı uyandıran ağrı görülür. Ayrıca gözde kızarıklık ve palpasyonda hassasiyet ile kendini gösterir.

Derin episkleral vasküler pleksusta kapiller oklüzyona neden olan şiddetli vaskülit alanları hastalığı karakterize eder. Bu durum, etkilenen skleranın enfarktüsüne ve nekrozuna yol açarak koroidin altta yatan pigmentli uveal dokusunu açığa çıkarır. Nekrotizan sklerit skleral incelme ve koroidde mavimsi bir görünüm ile karakterizedir ve sistemik hastalık ile ilişkilidir. Skar, enfeksiyon ve nadir durumlarda oküler perforasyon ile sonuçlanabilir. Skleral inflamasyon kornea, trabeküler ağ ve siliyer cisim gibi komşu oküler yapıları etkileyerek keratit, korneal ülserasyon, üveit, oküler hipertansiyon veya glokoma yol açabilir.

Kornea

Kornea tutulumu GPA'nın yaygın bir oküler belirtisidir. Hastalığın birincil ya da ikincil bir belirtisi olabilir. GPA'yı karakterize eden enflamasyon özellikle korneayı etkileyerek periferik ülseratif keratit (PUK) ile sonuçlanabilir. PUK genellikle tek taraflıdır, ancak hastaların %40'ına kadarında bilateral olarak da ortaya çıkabilir ve sıklıkla sklerit (çoğunlukla nekrotizan) ile birliktedir. Hastalar genellikle oküler ağrı, göz yaşarması, fotofobi ve görme azalması yakınmaları ile gelir. PUK'un histopatolojik bulguları sklera, konjunktiva ve periferik korneayı besleyen anterior siliyer arterlerin immün aracılı tıkayıcı nekrotizan vaskülitini ortaya koymaktadır. PUK, aynı kan kaynağına sahip oldukları için sıklıkla sklerit ile ilişkilendirilir. PUK dışında, diğer korneal belirtiler ülserasyon olmaksızın

eksüdatif periferik keratit, periferik korneal incelme ve (nadiren) interstisyel keratittir. (Fortney et al., 2002)

Uvea

Üveit, GPA'nın nadir görülen bir oküler belirtisidir ve hastaların %10'unda görülür. Farklı derecelerde vitrit ile birlikte ön, orta ve arka üveit olarak sınıflandırılır ve tek taraflı veya iki taraflı olabilir. GPA'nın oküler bir belirtisi olarak granülomlu panüveit de bildirilmiştir. Üveit genellikle ikincil bir bulgu olarak keratit veya sklerite eşlik eder ve özellikle sklerouveit muhtemelen oküler prognozu kötüleştirir. Üveitin ana semptomları bulanık görme, uçuşan noktalar, fotofobi, fotopsi ve gözde kızarıklıktır. (Tarabishy et al., 2010)

Retina ve Koroid

GPA'da retinal ve koroidal bulgular nadiren ortaya çıkar ve en sık damar tutulumu görülür. Gözün retinal ve koroidal sirkülasyonu, belirgin vaskülit bulguları olsun ya da olmasın etkilenebilir. Bu tutulum tek veya çift taraflı, merkezi veya multifokal olabilir. (Tarabishy et al., 2010) Retinal ven tıkanıklığı vaskülit bulguları olmadan da görülebilir. Damarların dış dokular tarafından sıkıştırılmasının bir sonucu olabilir. (Wang et al., 2006) Öte yandan, retinal arter tıkanıklığı genellikle vaskülit ile ilişkilidir. GPA'da görülebilen retina ve koroid bulguları retinit, koryoretinit, maküler ödem, eksüdatif retina dekolmanı ve retina nekrozudur. (Lozano-López et al., 2011)

Nöro-oftalmolojik Belirtiler

GPA'daki nöro-oftalmolojik belirtiler granülom oluşumuna veya hastalıkta ortaya çıkan vaskülite ikincil olabilir. Orbital enflamatuar hastalık ve granülomlar, kompresif optik nöropati nedeniyle diplopi veya görme kaybına yol açabilir. Bu nöropati, komşu dokuların orbital kitle tarafından infiltrasyonunun bir sonucudur. Buna ek olarak, vaskülit optik ve diğer kraniyal sinirlerin kan akışını kesintiye uğratarak benzer bulgulara neden olabilir. (Tarabishy et al., 2010)

Ayrıca, granülomatöz inflamasyonun yayılımı bağlamında GPA'ya bağlı optik nörit veya perinörit sonucu görme kaybı vakaları bildirilmiştir. (Takazawa et al., 2014) Okülomotor sinirler de GPA'daki vaskülitten etkilenerek okülomotor, troklear ve abdusens sinirinde felce neden olabilir. Horner sendromu GPA'lı hastalarda nadiren görülür. (Monteiro et al., 2005) Nöro-oftalmik hastalığı olan hastalar genellikle diplopi, görme keskinliğinde azalma veya ani görme kaybı,

afferent pupiller defekt ve sektörel olabilen görme alanı kaybı ile başvururlar. (Moubayed et al., 2009; Sfiniadaki et al., 2019)

Tanı

Hem GPA hem de MPA'lı hastalar tipik olarak ateş, halsizlik, anoreksi, kilo kaybı, miyalji ve artralji gibi nonspesifik semptomlarla başvururlar. Prodromal semptomlar, spesifik organ tutulumu kanıtı olmaksızın haftalar veya aylar boyunca sürebilir. Sonuç olarak, GPA ve MPA sıklıkla başlangıçta enfeksiyonlar, maligniteler veya enflamatuar eklem hastalığı olarak yanlış teşhis edilebilir. Lezyonlar kulak, burun ve boğazı tuttuğunda, semptomlar arasında rinosinüzit, öksürük, dispne ve hemoptizi yer alabilir. Diğer tipik bulgular arasında böbrek fonksiyon bozukluğunun eşlik edebildiği idrar anormallikleri (hematüri, proteinüri, aktif idrar sedimenti), akut faz reaktanlarında (CRP, Sedimentasyon) yükselme, ciltte purpurik lezyonlar veya nörolojik disfonksiyon kanıtı yer alabilir. GPA veya MPA tanısı, glomerülonefrit, üst veya alt solunum yolu tutulumu veya çoklu mononöropatinin klinik kanıtlarıyla birlikte konstitüsyonel semptomlarla başvuran herhangi bir hastada şüphelenilmelidir. (Kitching et al., 2020; Falk et al., 1990)

Oküler hastalık GPA'lı hastalarda baskın bulgu olabilir. Özellikle eşlik eden sinonazal, pulmoner ve renal semptomların olması durumunda Göz hekimleri sistemik vaskülitten şüphelenip hastayı bir Romatoloji uzmanına yönlendirmelidir. ANCA testi, hastalığın aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edildiğinden, GPA için, özellikle de hastalığın sistemik formu için hassas ve spesifik olarak kabul edilmektedir. Hastaların çoğunluğunda (%80-95) proteinaz 3'e (PR3) karşı c-ANCA bulunur; geri kalan vakalarda ise miyeloperoksidaza (MPO) karşı p-ANCA bulunur. GPA'nın sınırlı formuna sahip hastalarda, ANCA hastaların yaklaşık %50-60'ında bulunur. (Garrity et al., 2012)

Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrason gibi tanısal görüntüleme yöntemleri, orbital tutulum vakalarında tanısal değere sahiptir ve orbital lezyonları, komşu yapıların tutulumunu ve doku hasarının boyutunu göstererek tıbbi tedaviye verilen yanıtın belirlenmesini sağlar. BT, sinüs yapısı bozukluklarını ve osseöz invazyonu gösterme olanağı sunarken, MRG granülomları tanımlamak ve orbital mukozal değişiklikleri tanımlamak için yararlıdır. (Catanoso et al., 2014) GPA'da retinal veya vasküler tutulum tanısı genellikle kan damarlarının doluş bozukluğunu veya iskemi alanlarında sızıntıyı gösteren floresan anjiyografi (FFA) ile doğrulanır. (Tarabishy et al., 2010)

Bununla birlikte, görüntüleme bulguları GPA için her zaman spesifik değildir. Bu vakalarda biyopsi, özellikle orbital GPA ve konjonktival tutulum için tanıyı doğrulayabilir. GPA'nın klasik histolojik özellikleri (granülomlar, nekroz, vaskülit), özellikle oküler GPA vakalarında, biyopside her zaman mevcut değildir. Bu nedenle, GPA tanısında diğer orbital enflamatuar hastalıklara göre yararlı olan bir histolojik bulgu, oluşan granülomlar içinde karışmış dağınık eozinofillerin varlığıdır. (Kubaisi et al., 2016)

Tedavi

İmmünmodülatör tedavinin ortaya çıkmasından önce GPA, ortalama sağkalım süresi 5 ay olan kötü prognozlu ölümcül bir hastalıktı. Günümüzde, glukokortikoidler ve immünsüpresif ajanların kombinasyonu GPA hastalarının prognozunu değiştirmiş, 5 yılda %95 ve 10 yılda %80 sağkalım sağlanmıştır. GPA'nın oküler belirtileri ile ilgili olarak, lokalize farmasötik ve cerrahi tedavi remisyon sağlamak için yardımcı olabilir. Topikal kortikosteroid tedavisi, episklerit, konjonktivit ve hafif ön üveit gibi GPA'nın görmeyi tehdit etmeyen oküler belirtilerini yönetmek için yararlı olabilir. (Kubaisi et al., 2016)

Nekrotizan sklerit, posterior sklerit, PUK, bilateral oküler tutulum, orbital veya adneksal bulgular veya retinal ve optik sinir vasküliti gibi yukarıdaki durumların komplikasyonları, kortikosteroidler ve immünsüpresif ajanlar ile agresif sistematik tedavi gerektirebilir. Bu nedenle, hastalığın şiddetli formları için tedavi Göz Hastalıkları-Romatoloji işbirliği ile, remisyona kadar en az 3 ay boyunca yüksek doz kortikosteroidler ve siklofosfamid/ rituksimab ile indüksiyon tedavisi, ardından en az 2-3 yıllık bir süre boyunca azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, leflunomid gibi bir immünsüpresif ile idame tedaviyi içerir. (Hellmich et al., 2022)

Kaynakça

Kitching AR, Anders HJ, Basu N et al. (2020) ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Dis Primers; 6:71.

Chung SA, Langford CA, Maz M et al. (2021) 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the manage- ment of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitis. Arthritis Rheumatol; 73:1366–83.

Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. (2013) 2012 revised International Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum; 65:1-11.

Perry SR, Rootman J, White VA. (1997) The clinical and pathologic con- stellation ofWegener granulomatosis of the orbit. Ophthalmology; 104:683–94.

Straatsma BR. (1957) Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. Am J Ophthalmol; 44:789–99.

Junek ML, Zhao L, Garner S, Cuthbertson D, Pagnoux C, Koening CL, Langford CA, McAlear CA, Monach PA, Moreland LW, Rhee RL, Seo P, Specks U, Sreih AG, Warrington K, Wechsler ME, Merkel PA, Khalidi NA. (2023 Jul) Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford). 5;62(7):2517-2524. doi: 10.1093/rheumatology/keac663. PMID: 36440847; PMCID: PMC10321114.

Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS. (2010) Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. Surv Ophthalmol.;55(5):429–44.

Lopes Cac ̧ola R, Morais SA, Carvalho R, Moˆ c ̧o R. (2016) Bilateral dacryoadenitis as initial presentation of a locally aggressive and unresponsive limited form of orbital granulomatosis with polyangiitis. BMJ Case Rep. https://doi.org/10.1136/bcr-2015-214099.

Hibino M, Kondo T. (2017) Dacryoadenitis with ptosis and diplopia as the initial presentation of granulomatosis with polyangiitis. Intern Med.;56(19): 2649–53.

Muller K, Lin JH. (2014) Orbital granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): clinical and pathologic findings. Arch Pathol Lab Med; 138(8):1110-4.

Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. (1992 Mar) Wegener granulomatosis: an analysis of 158

patients. Ann Intern Med. 15;116(6):488-98. doi: 10.7326/0003-4819-116-6-488. PMID: 1739240.

Fortney AC, Chodosh J. (2002 Aug) Conjunctival ulceration in recurrent Wegener granulomatosis. Cornea. 21(6):623-4. doi: 10.1097/00003226-200208000-00022. PMID: 12131047.

Wang M, Khurana RN, Sadda SR. (2006 Nov) Central retinal vein occlusion in Wegener's granulomatosis without retinal vasculitis. Br J Ophthalmol.;90(11):1435-6. doi: 10.1136/bjo.2006.095703. PMID: 17057178; PMCID: PMC1857486.

Lozano-López V, Rodríguez-Lozano B, Losada-Castillo MJ, Delgado-Frías E, Dopazo-Luque D, Serrano-García M. (2011 Feb) Central retinal artery occlusion in Wegener's granulomatosis: a diagnostic dilemma. J Ophthalmic Inflamm Infect.;1(2):71-5. doi: 10.1007/s12348-010-0003-9. Epub 24. PMID: 21484179; PMCID: PMC3102859.

Takazawa T, Ikeda K, Nagaoka T, Hirayama T, Yamamoto T, Yanagihashi M, Tochikubo T, Iwasaki Y. (2014 Feb) Wegener granulomatosis-associated optic perineuritis. Orbit.;33(1):13-6. doi: 10.3109/01676830.2013.841716. Epub 2013 Oct 21. PMID: 24144064.

Monteiro ML, Borges WI, do Val Ferreira Ramos C, Lucato LT, Leite CC. (2005 Mar) Bilateral optic neuritis in wegener granulomatosis. J Neuroophthalmol.;25(1):25-8. doi: 10.1097/00041327-200503000-00007. PMID: 15756129.

Moubayed SP, Black DO. (2009 Dec) Optic neuritis as an initial presentation of Wegener's granulomatosis. Can J Ophthalmol.;44(6):e59. doi: 10.3129/i09-145. PMID: 20051998.

Sfiniadaki E, Tsiara I, Theodossiadis P, Chatziralli I. (2019) Ocular Manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A Review of the Literature. Ophthalmol Ther. Jun;8(2):227-234. doi: 10.1007/s40123-019-0176-8. 15. PMID: 30875067; PMCID: PMC6513923.

Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, Kullman J, Lyons PA, Merkel PA, Savage COS, Specks U, Kain R. (2020 Aug 27) ANCA-associated vasculitis. Nat Rev Dis Primers.;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y. PMID: 32855422.

Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. (1990 Nov 1) Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. Ann Intern Med.;113(9):656-63. doi: 10.7326/0003-4819-113-9-656. PMID: 2221646.

Garrity JA. (2012 Nov) Ocular manifestations of small-vessel vasculitis. Cleve Clin J Med.;79 Suppl 3:S31-3. doi: 10.3949/ccjm.79.s3.07. PMID: 23203643.

Catanoso M, Macchioni P, Boiardi L, Manenti L, Tumiati B, Cavazza A, Luberto F, Pipitone N, Salvarani C. (2014 Oct) Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Northern Italy: a 15-year population-based study. Semin Arthritis Rheum.;44(2):202-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.005. Epub 2014 May 9. PMID: 24932888.

Kubaisi B, Abu Samra K, Foster CS. (2016 May) Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. Intractable Rare Dis Res.;5(2):61-9. doi: 10.5582/irdr.2016.01014. PMID: 27195187; PMCID: PMC4869584.

Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, Holle JU, Hollinger N, Karadag O, Kronbichler A, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mohammad AJ, Monti S, Mukhtyar CB, Musial J, Price-Kuehne F, Segelmark M, Teng YKO, Terrier B, Tomasson G, Vaglio A, Vassilopoulos D, Verhoeven P, Jayne D. (2024 Jan 2) EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis.;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764. PMID: 36927642.

BÖLÜM 4

Rheumatologic Approach to Sarcoidosis

Ali Ekin[1]

[1] Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, ORCID: 0000-0003-3692-1293

1. Introduction

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown cause, characterized by the formation of non-caseating granulomas in various organs. While the lungs and lymphatic system are most commonly affected, the disease can also involve the musculoskeletal system, eyes, skin, heart, liver, spleen, and nervous system. The global incidence of sarcoidosis varies widely, ranging from 5 to 80 cases per 100,000 people per year, with a higher prevalence in African-American and Scandinavian populations (1). The disease most often presents in adults between 25 and 45 years of age, with a second peak observed in women over 50 (2).

Sarcoidosis has a broad clinical spectrum, ranging from asymptomatic cases to severe, life-threatening disease. One of the most disabling aspects of the disease is musculoskeletal involvement, which can significantly affect mobility, daily function, and quality of life. In addition to joint and muscle symptoms, multiorgan involvement contributes to the disease burden, making a multidisciplinary treatment approach essential. This chapter provides a comprehensive review of sarcoidosis, with a special emphasis on its rheumatologic and systemic effects.

2. Pathogenesis

The development of sarcoidosis is believed to result from an abnormal immune response, leading to the formation of granulomas—clusters of inflammatory cells that can interfere with normal organ function. CD4+ T cells play a central role in the disease process, triggering an excessive Th1-dominant immune response, which leads to chronic inflammation and tissue damage (3).

In sarcoidosis, there is an overproduction of cytokines such as TNF-α, IFN-γ, IL-12, and IL-18, which sustain the inflammatory response and promote granuloma formation (4). Defective antigen presentation by alveolar macrophages and dendritic cells results in persistent immune activation, prolonging inflammation (5). Genetic predisposition also plays a key role, with variants in HLA-DRB1, BTNL2, and ANXA11 genes increasing susceptibility to the disease (6). Additionally, environmental triggers, including exposure to Propionibacterium acnes and Mycobacterium tuberculosis, may initiate disease onset in genetically susceptible individuals (7).If the immune response remains unregulated, the disease can progress to chronic granulomatous inflammation, leading to fibrosis and irreversible organ damage.

3. Musculoskeletal Manifestations

Approximately 20-40% of sarcoidosis patients experience musculoskeletal symptoms, which can impact daily activities and overall well-being. These symptoms include arthritis, muscle involvement (myopathy), and bone disease (osseous sarcoidosis).

3.1. Sarcoid arthritis

Sarcoid arthritis is broadly classified into acute and chronic forms, each with distinct clinical features and outcomes.

3.1.1. Acute Sarcoid Arthritis:

- Frequently associated with Löfgren's syndrome, a milder form of sarcoidosis.
- Characterized by symmetric arthritis, most often affecting the ankles and knees.
- Typically accompanied by erythema nodosum and bilateral hilar lymphadenopathy.
- Resolves within 6-12 weeks, usually without permanent joint damage (8).

3.1.2. Chronic Sarcoid Arthritis

- Occurs in 10-15% of musculoskeletal sarcoidosis cases.
- Characterized by persistent synovitis, commonly affecting small joints of the hands, feet, wrists, and knees.
- Can lead to joint erosions and deformities, resembling rheumatoid arthritis.
- Some patients develop dactylitis (sausage fingers), similar to psoriatic arthritis.
- Often requires long-term immunosuppressive therapy to prevent joint destruction (9).

3.2. Sarcoid Myopathy

Sarcoidosis can also affect the muscles, presenting in three distinct forms:

- **Asymptomatic myopathy:** The most common form, often detected incidentally through MRI or muscle biopsy.
- **Acute sarcoid myositis:** Presents with proximal muscle weakness, severe muscle pain (myalgia), and elevated creatine kinase (CK) levels. Symptoms may resemble polymyositis.
- **Chronic granulomatous myopathy:** Leads to progressive muscle atrophy and weakness, significantly impairing mobility. Muscle biopsies often reveal fibrosis, atrophy, and granuloma formation, making it difficult to treat (10).

3.3. Osseous Sarcoidosis

Bone involvement occurs in 5-15% of patients, most commonly affecting the small bones of the hands and feet. In advanced cases, the long bones, vertebrae, and skull may also be affected.

- **Radiologic findings**: Lytic bone lesions with cortical thinning, which can resemble osteolytic metastatic disease.
- **Diagnosis:** MRI and PET imaging are essential to differentiate osseous sarcoidosis from malignancies (11).

4. Treatment

The management of sarcoidosis depends on the severity and extent of organ involvement. Treatment is necessary for symptomatic, progressive, or organ-threatening disease.

4.1. First-Line Therapy

Corticosteroids remain the mainstay of treatment for sarcoidosis. Prednisone (20-40 mg/day) is typically used for 4-6 weeks, followed by a gradual tapering strategy. Corticosteroids are effective in reducing inflammation and granuloma formation. However, long-term use is associated with complications such as osteoporosis, diabetes, and hypertension (12).

4.2. Steroid-Sparing Agents

Methotrexate is the preferred first-line steroid-sparing agent, particularly for chronic sarcoid arthritis and myopathy. It is well tolerated but requires regular monitoring for hepatotoxicity and bone marrow suppression.

Azathioprine and leflunomide are alternative immunosuppressive agents for patients who cannot tolerate methotrexate. They are effective in reducing inflammation but necessitate routine liver and blood monitoring.

4.3. Biologic Therapy

Tumor necrosis factor (TNF) inhibitors, such as infliximab and adalimumab, have demonstrated efficacy in refractory sarcoidosis. These agents are particularly beneficial in musculoskeletal and neurological sarcoidosis. However, they carry risks of infections, malignancies, and autoimmunity (13).

4.4. Symptomatic and Adjunctive Therapies

NSAIDs and hydroxychloroquine are useful for mild arthritis and musculoskeletal pain management. Patients at risk of osteoporosis should receive bisphosphonate therapy, including alendronate or risedronate. Physical therapy and rehabilitation play a vital role in improving functional status and preventing disability in patients with chronic musculoskeletal involvement.

5. Conclusion

Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disease with a wide range of clinical presentations. Musculoskeletal involvement is one of the key factors contributing to disability and reduced quality of life in affected patients.

Early diagnosis, individualized treatment strategies, and a multidisciplinary approach are essential in preventing complications and improving patient outcomes. Collaboration between rheumatologists, pulmonologists, neurologists, and rehabilitation specialists is necessary for optimizing patient care.

References

1. Iannuzzi, M. C., Rybicki, B. A., & Teirstein, A. S. (2007). Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*, *357*(21), 2153–2165. https://doi.org/10.1056/NEJMra071714

2. Baughman, R. P., Lower, E. E., & du Bois, R. M. (2003). Sarcoidosis. *Lancet (London, England)*, *361*(9363), 1111–1118. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12888-7

3. Newman, L. S., Rose, C. S., & Maier, L. A. (1997). Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*, *336*(17), 1224–1234. https://doi.org/10.1056/NEJM199704243361706

4. Judson M. A. (2015). The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, *49*(1), 63–78. https://doi.org/10.1007/s12016-014-8450-y

5. Grunewald, J., & Eklund, A. (2007). Role of CD4+ T cells in sarcoidosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*, *4*(5), 461–464. https://doi.org/10.1513/pats.200606-130MS

6. Sweiss, Nadera & Lower, Elyse & Mirsaeidi, Mehdi & Dudek, Steven & Garcia, Joe & Perkins, David & Finn, Patricia & Baughman, Robert. (2014). Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. The European respiratory journal. 43. 10.1183/09031936.00224513

7. Vorselaars, A. D., Crommelin, H. A., Deneer, V. H., Meek, B., Claessen, A. M., Keijsers, R. G., van Moorsel, C. H., & Grutters, J. C. (2015). Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. *The European respiratory journal*, *46*(1), 175–185. https://doi.org/10.1183/09031936.00227014

8. Crouser, E. D., Maier, L. A., Wilson, K. C., Bonham, C. A., Morgenthau, A. S., Patterson, K. C., Abston, E., Bernstein, R. C., Blankstein, R., Chen, E. S., Culver, D. A., Drake, W., Drent, M., Gerke, A. K., Ghobrial, M., Govender, P., Hamzeh, N., James, W. E., Judson, M. A., Kellermeyer, L., … Baughman, R. P. (2020). Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, *201*(8), e26–e51. https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST

9. Birnie, D. H., Nery, P. B., Ha, A. C., & Beanlands, R. S. (2016). Cardiac Sarcoidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, *68*(4), 411–421. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.605

10. Acharya, N. R., Browne, E. N., Rao, N., Mochizuki, M., & International Ocular Sarcoidosis Working Group (2018). Distinguishing Features of Ocular Sarcoidosis in an International Cohort of Uveitis Patients. *Ophthalmology*, *125*(1), 119–126. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.07.006

11. Mana, J., & Marcoval, J. (2007). Erythema nodosum. *Clinics in dermatology*, *25*(3), 288–294. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.03.006

12. Tadros, M., Forouhar, F., & Wu, G. Y. (2013). Hepatic Sarcoidosis. *Journal of clinical and translational hepatology*, *1*(2), 87–93. https://doi.org/10.14218/JCTH.2013.00016

13. Bathla, G., Singh, A. K., Policeni, B., Agarwal, A., & Case, B. (2016). Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare. *Clinical radiology*, *71*(1), 96–106. https://doi.org/10.1016/j.crad.2015.09.007